

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université Blida -1-



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Mémoire De Fin D'Etudes En vue de l'obtention du Diplôme de Master II en Biologie

Option : Génétique-Physiologie

Thème :

**Etude de l'association du gène FTO ( Fat mass and Obesity associated gene) au syndrome métabolique dans une population algéroise**

Présenté par : **Mlle Ghلامي Bahia Abir**

**Mme Boufennara Hadjer**

Soutenu le 14 septembre 2015

Devant le jury :

<b>Mme EDDAIKRA. A</b>	<b>MAA</b>	<b>UB1</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mlle CHARALLAH.A</b>	<b>MAA</b>	<b>UB1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>MR MAKRELOUF.M</b>	<b>MCA</b>	<b>CHU B.E.O</b>	<b>Promoteur</b>
<b>Mme GUESSAIBIA.N</b>	<b>MCB</b>	<b>UB1</b>	<b>Co-promotrice</b>

**Promotion 2014-2015**

# Remerciements

Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire de Master qui est le résultat d'un travail de recherche de plusieurs mois .En préambule, nous souhaitons adresser tous nos remerciements aux personnes qui nous ont apporté leur soutien et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire de recherche.

Nous tenons en tout premier lieu à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciement à notre encadreur **Professeur MAKRELOUF M.**, pour avoir accepté de nous encadrer pour notre projet de fin d'études, ainsi que pour la qualité de son encadrement et pour nous avoir guidées durant toute la période du stage malgré ses nombreuses préoccupations.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance et toutes nos pensées de gratitude à **Mme GUESSAIBIA N.**, notre co-promotrice qui nous a accompagnées de près durant tout ce travail, pour sa disponibilité, pour la confiance qu'elle a su nous accorder et les conseils précieux qu'elle nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce projet.

Nous remercions également **Professeur ZENATI A.**, chef de laboratoire central Bab el oued, vous nous avez donné la chance de travailler au sein de votre laboratoire. Nous vous sommes infiniment reconnaissantes des moyens que vous avez mis en œuvre afin de mener à bien ce travail. Merci de votre confiance et de votre soutien. Que ce travail soit le témoignage de notre sincère gratitude et de notre plus haute estime.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait **Mlle EDDAIKRA A.** en étant présidente du jury et **Mlle CHERALLAH A.**, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Nous vous remercions très chaleureusement.

Nous remercions infiniment **Dr ATTAOUA R.**, pour sa précieuse collaboration dans ce travail. Qu'il nous soit permis de lui exprimer dans ces lignes toute notre reconnaissance et notre profond respect.

Nous tenons également à remercier **Pr BOUAMRANE .**, **Pr CHERIFI M.**, **Pr NIBOUCHE D.**, pour nous avoir accueillies au sein de ces institutions, et pour les conseils stimulants que nous avons eu l'honneur de recevoir de leurs part.

Nous remercions particulièrement **Dr HAROUCHE I.**, et **Dr LAMOUCI A.**, pour leurs aides et leurs compétences techniques, leurs très grandes disponibilités, et leurs gentillesse.

Nos remerciements vont aussi à tous nos professeurs, enseignants et toutes les personnes qui nous ont soutenues jusqu'au bout, et qui n'ont pas cessé de nous donner des conseils très importants en signe de reconnaissance.

Nous souhaitons exprimer nos sincères et profonds remerciements à tous les autres membres du laboratoire central Bab El Oued, laboratoire central Ibn Ziri Bainem , laboratoire cardiologie Nafissa Hamoud pour leur aide, leurs encouragements et leurs soutiens .

A tous ceux que nous avons omis de mentionner, de près ou de loin, une pensée pour vous, merci.

# Dédicace

*Je dédie ce modeste mémoire à :*

*Mes chers parents Dr. GHLAIMI A et Dr. KHECHNA A, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs sacrifices. Trouvez-vous dans ce travail le fruit de votre éducation.*

*Mon frère Allaeddine, ma sœur Rania, vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie, bonheur et réussite.*

*Mon cher fiancé Hassan pour sa compréhension, sa tendresse, son encouragement et son amour qui m'ont facilité les choses tout au long de mes études. Que dieu te garde pour moi. Sans oublier ma belle-famille « Kisserli ».*

*Mes grands-parents, mes oncles, tantes, cousins et cousines. Vous avez de près ou de loin contribué à ma formation, affectueuse reconnaissance.*

*La mémoire de mes défunts grands parents, j'aurais aimé que vous soyez présents à mes côtés « Que Dieu vous bénisse dans le paradis »*

*Mes chères amies d'enfance Yasmine, Rima, Amira ; avec qui j'ai partagé des moments précieux et à qui je souhaite la réussite et le bonheur. Ainsi qu'à toutes leurs familles.*

*Mes meilleures copines, à qui je souhaite le succès, en les remerciant l'amitié qui nous a toujours uni*

*Tous mes professeurs, avec ma profonde considération qui n'ont épargné aucun effort pour m'offrir un bon enseignement. Merci à vous.*

*Tous les membres de ma promotion « Génétique – Physiologie 2014/2015 », je vous souhaite la réussite dans votre parcours.*

*Tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin*

*Bahia Abir*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

*À la mémoire de mon cher père*

*À ma très chère mère: aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*À mon très cher mari Fouad qui m'a encouragé à aller de l'avant et qui m'a donné tout son amour pour reprendre mes études.*

*À mes chers enfants Aya et Haithem*

*À ma chère sœur Asma et mes deux frères Amar et Lamine*

*À tous les membres de ma famille, petits et grands*

*À tous mes professeurs : leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect.*

*À tous mes collègues de la promotion « Génétique – Physiologie 2014/2015 ».*

*Hadjer*

## Résumé

Le syndrome métabolique regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension). Plusieurs facteurs environnementaux et génétiques sont impliqués dans l'apparition de la maladie telle que le gène FTO « Fat mass and Obesity associated gene ». Ce gène a été associé à l'obésité et le syndrome métabolique selon les données du GWAS (Genome Wide Association Study) en 2007. Plusieurs SNPs situés dans le premier intron du gène FTO, en particulier le rs1421085, sont associés à une augmentation du risque de diabète de type 2 de 25 à 50% dans les études GWAS.

La population algéroise utilisée dans l'étude de l'association du gène FTO au syndrome métabolique comporte 87 individus avec SMet (Syndrome Métabolique) et 188 contrôles. Les individus avec SMet étaient recrutés selon la définition consensus du syndrome métabolique en 2009.

Les paramètres biochimiques ont été dosés à l'aide de l'automate COBAS integra 400 plus et le génotypage du SNP rs1421085, marqueurs du gène FTO a été effectuée par la technologie KASPar tandis que l'analyse statistique a été réalisée par StatView .

Les résultats des paramètres clinico-biologiques ont révélé une différence significative entre patients et contrôles. Alors que les résultats du génotypage du SNP rs1421085, montrent seulement une association du génotype CC rs1421085 du gène FTO avec l'IMC (avec quand même une tendance de corrélation avec triglycérides). Par conséquent, ce SNP ne montre pas d'association avec les composantes du syndrome métabolique (le tour de taille, la glycémie à jeun et le HDL-C) ni avec l'indice de HOMA IR (OR = 1,01 95%IC [0,58 – 2,07], P = 0,76). Toutefois, notre étude montre une relation directe entre la proportion de la fréquence du génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO et l'accumulation du nombre de composantes du SMet chez l'individu (dosage génique).

En conclusion, les résultats obtenus confirment l'association du gène FTO avec l'IMC mais ne montrent pas d'association évidente avec les composantes du syndrome métabolique. D'autres études comportant des échantillons plus importants sont nécessaires pour confirmer les données de ces résultats.

**Mots clés :** Syndrome métabolique, gène FTO, SNP, rs1421085, IMC, composantes du Smet, Indice HOMA IR

# Abstract

Metabolic syndrome includes in its definition the presence of multiple metabolic anomalies associated (abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low HDL-cholesterol, glucose intolerance or type 2 diabetes, hypertension). Many environmental and genetic factors are involved in the appearance of the disease such as FTO gene. This gene has been associated with obesity and metabolic syndrome according to data from the GWAS in 2007. Several SNPs located in the first intron of the FTO gene, in particular the rs1421085, are associated with an increased risk of T2D 25 to 50 % in GWAS studies.

The population used in the study includes 87 individuals with MetS and 188 controls. Individuals with MetS were recruited according to consensus definition of metabolic syndrome in 2009.

Biochemical parameters were measured using the COBAS Integra 400 plus and genotyping SNP rs1421085, the FTO gene markers was conducted by Kaspar technology while the statistical analysis was performed by StatView.

The results of clinical and biological parameters revealed a significant difference between patients and controls. While the results of genotyping SNP rs1421085, rs1421085 CC only show a genotype association FTO gene with BMI (with still a correlation trend with triglycerides).. Therefore, this SNP showed no association with components of the metabolic syndrome (waist circumference, fasting glucose and HDL-C) nor with index HOMA IR (OR = 1.01 95 % CI [0.58 to 2.07]; P = 0.76). However, our study shows a direct relationship between the proportion of the frequency of the SNP rs1421085 CC genotype of the gene FTO and accumulation of the number of MetS components in the individual (gene dosage).

In conclusion, the results confirm the association of the FTO gene with BMI but show no clear association with the components of metabolic syndrome. Further studies with larger samples are needed to confirm these results data.

**Keywords** : Metabolic syndrome, FTO gene, SNP, rs1421085, BMI, components Smet, HOMA IR index

## ملخص

تضم متلازمة الأيض في تعريفه وجود العديد من حالات الشذوذ الأيضي المرتبطة بها (البدانة في منطقة البطن، زيادة شحوم الدم، وانخفاض الكوليسترول الحميد، الحساسية المفرطة تجاه الجلوكوز أو داء السكري من النوع 2 وارتفاع ضغط الدم). وتشارك العديد من العوامل البيئية والجينية في بداية المرض مثل الجين FTO. وقد ارتبط هذا الجين مع السمنة ومتلازمة الأيض من قبل فريق GWAS في عام 2007. العديد من ال SNPs الموجودة في إنترون الأول من هذا الجين FTO، ولا سيما rs1421085، وترتبط مع زيادة خطر داء السكري من النوع 2 من 25 الى 50 ٪ في الدراسات GWAS.

يتضمن المجتمع الجزائري الذي استخدم في دراسة ارتباط الجين FTO مع متلازمة الأيض، 87 شخصا مع متلازمة الأيض و 188 الضوابط. تم تجنيد الأفراد مع متلازمة الأيض وفقا لتعريف الإجماع من متلازمة الأيض في عام 2009.

تم معايرة المؤشرات البيوكيميائية باستخدام كوباس انتيغرا 400 زائد و أجري التتميط الجيني SNP rs1421085، علامات الجين FTO باستخدام التكنولوجيا كاسبار في حين تم إجراء التحليل الإحصائي StatView.

كشفت نتائج المعلومات السريرية والبيولوجية فرق كبير بين المرضى والضوابط. في حين أن نتائج التتميط الجيني rs1421085 SNP، تظهر فقط ارتباط النمط الجيني CC rs1421085 لجين FTO مع مؤشر كتلة الجسم (مع وجود الاتجاه إلى علاقة مع الدهون الثلاثية). و بالتالي لم يظهر هذا SNP أي ارتباط مع عناصر متلازمة الأيض (محيط الخصر، الجلوكوز اثناء الصوم، HDL-C والدهون الثلاثية) أو مع مؤشر HOMA IR (OR = 1,01 95%IC [0,58 - 2,07], P = 0,76). ومع ذلك، أظهرت دراستنا وجود علاقة مباشرة بين نسبة تردد النمط الجيني CC rs1421085 للجين FTO وتراكم عدد من مكونات متلازمة الأيض في الفرد (جرعة الجينات).

وفي الختام، فإن النتائج تؤكد الارتباط بين الجين FTO و BMI. ولكن أظهر عدم وجود علاقة واضحة مع مكونات متلازمة الأيض. وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات مع عينات أكبر لتأكيد هذه المعطيات.

**الكلمات الرئيسية:** متلازمة الأيض، جين FTO، SNP، rs1421085، BMI، مكونات متلازمة الأيض، مؤشر

HOMA IR



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Composantes du syndrome métabolique et morbidité associée.....	4
<b>Figure 2</b> : Prévalence du syndrome métabolique dans différents pays selon les critères du NCEP .....	6
<b>Figure 3</b> : Principaux types d'obésité.....	8
<b>Figure 4</b> : Les deux variétés du tissu adipeux .....	8
<b>Figure 5</b> : Relation pour calculer l'IMC et l'interprétation des résultats.....	9
<b>Figure 6</b> : Evaluation du tour de taille .....	9
<b>Figure 7</b> : Evaluation de la masse grasse par la pince à plis.....	10
<b>Figure 8</b> : Représentation schématique de l'homéostasie glucidique en phase postabsorptive.....	11
<b>Figure 9</b> : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire. ....	12
<b>Figure 10</b> : Mécanisme de l'insulinorésistance.....	13
<b>Figure 11</b> : Dyslipidémie athérogène .....	14
<b>Figure 12</b> : Localisation du gène FTO sur le chromosome 16.....	18
<b>Figure 13</b> : Organisation génomique du gène FTO et les gènes voisins.....	19
<b>Figure 14</b> : La structure cristalline de la protéine FTO.....	19
<b>Figure 15</b> : Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) sont identifiés dans les échantillons d'ADN provenant de nombreux individus.....	20
<b>Figure 16</b> : Principe du dosage de glucose .....	22
<b>Figure 17</b> : Principe du dosage de cholestérol .....	23
<b>Figure 18</b> : Principe du dosage de Cholestérol HDL .....	24
<b>Figure 19</b> : Principe du dosage de Cholestérol LDL .....	26
<b>Figure 20</b> : Principe du dosage des triglycérides .....	27

<b>Figure 21</b> : Le Maxwell® 16 Blood DNA Purification System.....	29
<b>Figure 22</b> : Cartouche du kit Maxwell® 16 Blood DNA Purification System. L'échantillon est ajouté dans le puits n°1.....	30
<b>Figure 23</b> : Représentation schématique de la technologie KASPar .....	31
<b>Figure 24</b> : composants utilisée dans le génotypage par technologie KASPar .....	31
<b>Figure 25</b> : Représentation des données brutes du génotypage du SNP rs1421085 (T/C) par la technologie KASPar.....	33
<b>Figure 26</b> : Répartition de l'IMC en fonction du nombre de signes de syndrome métabolique.....	36
<b>Figure 27</b> : Répartition de la moyenne de l'indice de HOMA IR selon nombre de signes de syndrome métabolique.....	37
<b>Figure 28</b> : Répartition du pourcentage du nombre des individus ayant un génotype CC de rs1421085 en fonction du nombre de signes de syndrome métabolique.....	38

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Critères de diagnostic du syndrome métabolique selon les définitions de l’OMS, de l’EGIR, du NCEP, de l’AHA et de l’IDF. ....	5
<b>Tableau II</b> : Définition consensus 2009 : NCEP/ATP III, IDF 2005 .....	5
<b>Tableau III</b> : Prévalence du syndrome métabolique en Algérie.....	7
<b>Tableau IV</b> : Gènes associées au syndrome métabolique.....	17
<b>Tableau V</b> : Programme de l’amplification de l’ADN dans le « Light Cycler 480 » .....	32
<b>Tableau VI</b> : Les valeurs normales des paramètres biochimiques.....	35
<b>Tableau VII</b> : Paramètres clinico-biologiques dans la population génotypé pour rs1421085.....	35
<b>Tableau VIII</b> : relation entre l’IMC et le nombre de signes du syndrome métabolique.....	36
<b>Tableau IX</b> : relation entre le nombre de signe du syndrome métabolique et la moyenne HOMA IR.....	37
<b>Tableau X</b> : relation entre le nombre de signes du syndrome métabolique et nombre de CC FTO rs1421085.....	38

## Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ADP : Adénosine Di-Phosphate

AG : Acide Gras

AGL : Acide Gras Libre

AHA : American Heart Association

Apo : Apolipoprotéine

AAP-4: 4-amino-antipyrine

ARN : Acide Ribo Nucléique

ARNm : Acide Ribo Nucléique messenger

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

ATP III : Adult Treatment Panel III

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHOD : Cholestéroxydase

CE : Cholestérol-Estérase

CETP : Protéine de Transfert d'Esters de Cholestérol

CRP : C-ReactiveProtein

DT2 : Diabète de Type 2

EDTA : Ethylene Diamine Tetra Aceticacid

EGIR : European Group for the Study of Insulin Resistance

FTO : Fat mass and Obesity-Associated

GK : Glycérolkinase

GPO : Glycérol-Phosphate-Oxydase

GWAS : Genome Wide Association Study

HDL : High Density Lipoproteins » (Lipoprotéines de Haute Densité)

HK : Hexokinase

HOMA : Homeostasis Model Assessment

HPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale.

HSDA : N-(2-Hydroxy-3-Sulfopropyl)-3,5-DimethoxyAniline

HTA : Hyper Tension Artérielle

IDF : International Diabetes Federation

IDL : Intermediary Density Lipoproteins (Lipoprotéines de Densité Intermédiaire)

IMC : Indice de Masse Corporel

LDL : Low Density Lipoproteins » (Lipoprotéines de basse Densité)

LPL : LipoProtéine-Lipase

MCV : Maladie Cardio Vasculaire

Mg<sup>++</sup> : Magnésium

NCBI : National Center for Biotechnology Information

NCEP : National Cholesterol Education Program

NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute

HSDA :

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PAD : Pression Artérielle Diastolique.

PAS : Pression Artérielle Systolique ;

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEG : PolyEthylene Glycol

POD : Peroxydase

RTH : Rapport Taille sur Hanche.

SMet: Syndrome Métabolique

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

TA : Tissu Adipeux

TG : Tri Glycérides

VLDL : Very Low Density Lipoproteins (lipoprotéines de très basse densité)

WHO : World Health Organisation

# Table des matières

---

## Table des matières

<b>Introduction :</b> .....	1
<b>Chapitre I : Synthèse bibliographique</b>	
I.1. Historique et évolution du concept ‘syndrome métabolique’ .....	3
I.2. Définitions proposées pour le SM.....	3
I.3. Epidémiologie du syndrome métabolique.....	6
I.3.1. Prévalence.....	6
I.3.2. Morbidité et mortalité associées au syndrome métabolique.....	7
I.4. Les principaux critères du syndrome métabolique :.....	7
I.4.1. L’obésité abdominale:.....	7
I.4.1.1. Définition et mesure:.....	7
I.4.1.2. L’indice de masse corporelle (IMC):.....	8
I.4.2. L’homéostasie glucidique :.....	10
I.4.2.1. Mesures du désordre glucidique.....	11
I.4.2. 2. Insulinorésistance.....	12
I.4.2. 3. Intolérance au glucose.....	13
I.4.3. Dyslipidémie.....	14
I.4.3. 1. Généralités sur le métabolisme des lipides.....	14
I.4.3. 2. Dyslipidémie athérogène.....	14
I.4.4. L’hypertension artérielle:.....	15
I.5. Facteurs de prédisposition.....	16
I.5.1. Facteurs environnementaux.....	16
I.5.2. Facteurs génétiques.....	16
I.5.2.1. FTO ( fat mass and obesity related ).....	17
I.5.2.1.1. La découverte de la FTO comme premier gène de susceptibilité de l’obésité.....	17
I.5.2.1.2. Propriétés et fonction du gène FTO.....	18
I.5.2.1.3. Définition des SNP ( Single Nucleotide Polymorphisms).....	20
<b>Chapitre II : Matériel et méthodes</b> .....	21
II.1 .Matériel.....	21

## Table des matières

---

II.2. Méthodes.....	21
II.2.1. Le dosage de différents paramètres biochimiques.....	22
II.2.1.1. La glycémie à jeun.....	22
II.2.1.1.2. Principe.....	22
II.2.1.2. Cholestérol sanguin .....	23
II.2.1.2.1. Principe.....	23
II.2.1.3. Cholestérol HDL.....	23
II.2.1.3.1. Principe.....	24
II.2.1.4. Cholestérol LDL.....	25
II.2.1.4.1. Principe.....	25
II.2.1.5. Triglycérides.....	26
II.2.1.5.1. Principe.....	26
II.2.1.6. Insuline à jeun .....	27
II.2.1.6.1. Principe du test .....	27
II.2.2. Extraction d'ADN.....	28
II.2.2.1. Extraction classique.....	28
II.2.2.1.1. Protocole de l'extraction classique.....	29
II.2.2.2. Extraction automatique.....	29
II.2.2.2.1. Protocole de purification de l'ADN sanguin .....	29
II.2.2.3. Génotypage des SNP (Technologie KASPar) .....	30
II.2.2.3.1. Principe de la technologie KASPar.....	31
II.2.2.3.2. Protocole de génotypage du SNP rs1421085 par la technologie KASPar...32	
II.2.2.4. La mesure de l'insulinorésistance par le model HOMA IR .....	33
II.2.2.5. Analyse statistique.....	34
<b>Chapitre III : Résultats.....</b>	<b>35</b>
III.1. Dosage des principaux paramètres biochimiques.....	35
III.1.1. Comparaison entre le nombre du signe de syndrome métabolique et IMC....36	
III.1.2. Comparaison entre le nombre de signes du syndrome métabolique et l'indice de HOMA IR .....	37
III.2. Génotypage du SNP rs1421085 du gène FTO.....	38



## Table des matières

---

III .2. 1. Comparaison entre le nombre de signes du syndrome métaboliques et le nombre de CC FTO rs1421085.....	38
<b>Chapitre IV : Discussion.....</b>	<b>40</b>
<b>Chapitre V : Conclusion.....</b>	<b>43</b>
Références bibliographiques	
Annexes	



# Introduction

# Introduction

---

## Introduction

La présence d'une obésité viscérale est associée au développement de diverses complications métaboliques, définies sous le terme de syndrome métabolique (SMet), et comprend notamment une résistance à l'insuline, une dyslipidémie athérogène et une hypertension artérielle (Alberti et coll. 2009; Cornier et coll. 2008; Després et coll. 2008).

Le syndrome métabolique aussi appelé syndrome X, n'est pas une maladie en soi. Il désigne plutôt la présence d'un ensemble de signes physiologiques. Ce syndrome est associé à un risque accru de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Le syndrome métabolique est un désordre complexe, dont la physiopathologie est encore mal connue.

L'origine du syndrome métabolique est multifactorielle, résultant de l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux.

L'identification des facteurs de susceptibilité génétique au syndrome métabolique et aux phénotypes associés et la compréhension de leurs mécanismes d'action fournit des informations précieuses pour comprendre les voies physiopathologiques impliquées dans l'apparition de ces désordres métaboliques et potentiellement pour mieux les prévenir.

Ce travail de mémoire de fin d'étude présentera donc, dans un premier temps, les définitions du syndrome métabolique, certaines données épidémiologiques, ainsi qu'un aperçu des connaissances actuelles sur la pathophysiologie du syndrome métabolique.

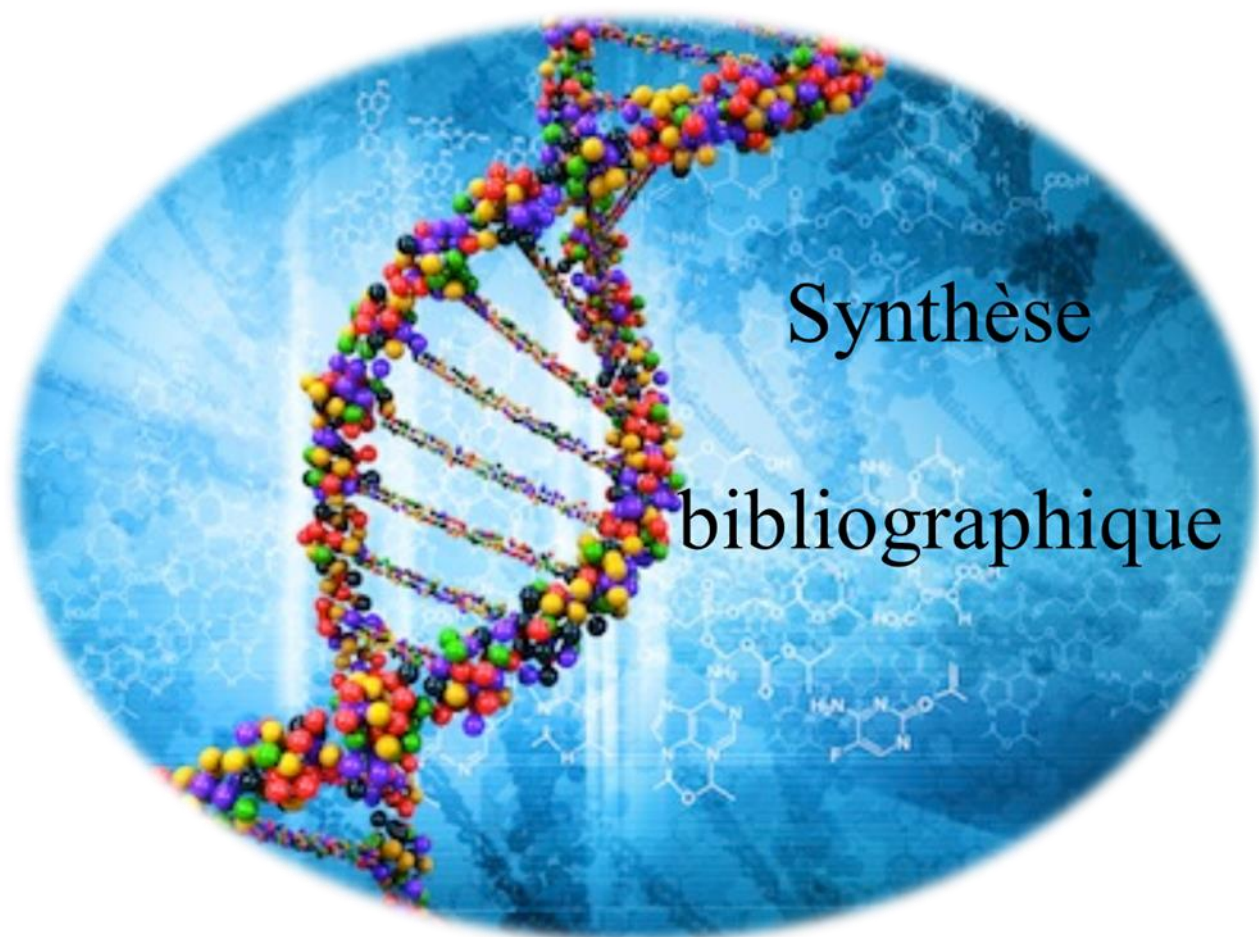
L'objectif de notre travail était de recruter des patients présentant les composants du syndrome métabolique dans une population algérienne et ainsi que des témoins indemnes de toute pathologie cardiovasculaire ou diabète de type 2. Notre but est d'étudier l'association du SNP rs1421085 du gène FTO avec les composantes du syndrome métabolique. Le gène FTO (fat mass and obesity-associated) est identifié par les études d'association génome entier comme déterminant génétique de l'obésité.

Des preuves irréfutables ont été accumulées pour soutenir un rôle influent des facteurs génétiques, soit par l'approche gène-candidat ou par des études d'association pangénomique GWAS (Genome Wide Association Study), en utilisant des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) (Legry 2009). Plusieurs études récentes de GWAS ont découvert que le (FTO) « Fat mass and Obesity associated gene » prédispose au diabète de type 2. Une association

## Introduction

---

positive avec l'obésité et avec l'IMC ont également été trouvés en utilisant rs1421085 SNP au intron 1 et d'autres SNP au intron 3 (Scuteri et al. 2007; Frayling et al. 2007; Dina et al. 2007).



Synthèse

bibliographique

## Chapitre I : Synthèse bibliographique

### I.1. Historique et évolution du concept ‘Syndrome Métabolique’

Dès 1923, Kylin observa une association entre hyperglycémie, hypertension artérielle et la maladie de la goutte (maladie chronique liée au métabolisme de l'acide urique) (Kylin, 1923).

En 1956, Vague fût d'ailleurs l'un des premiers à avoir associé l'obésité androïde (répartition de la masse grasse au niveau de l'abdomen) à l'hypertension, le diabète, la goutte et l'athérosclérose (Vague, 1956).

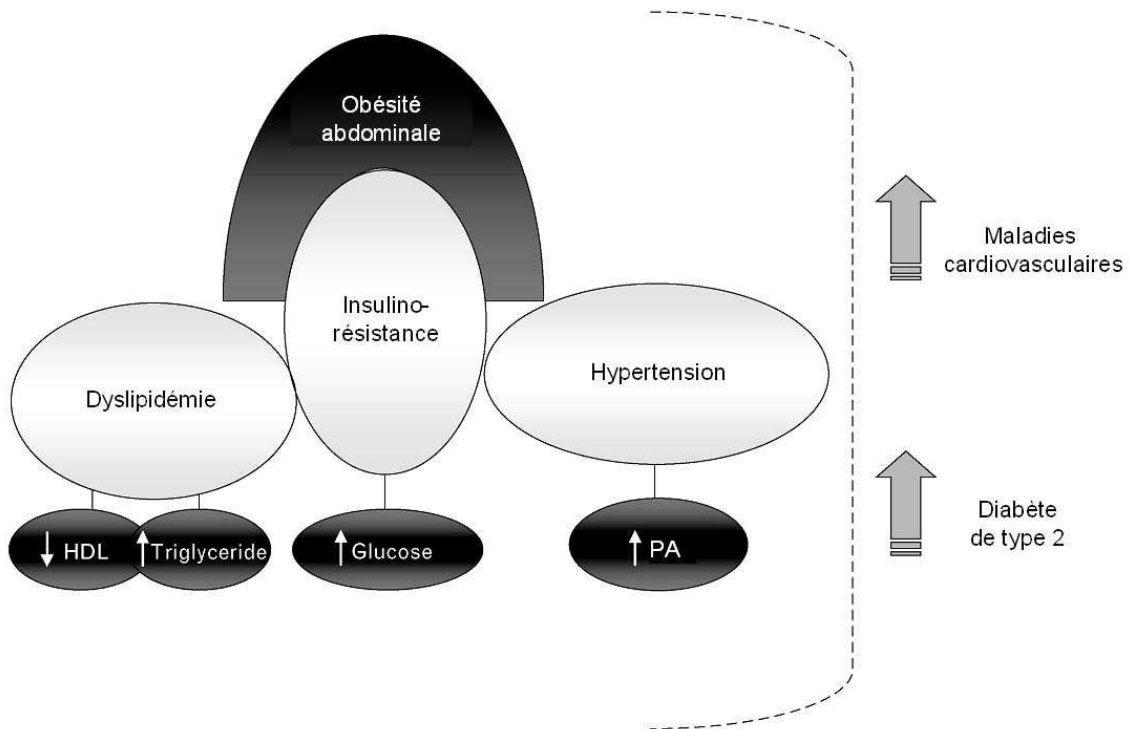
La relation entre le syndrome métabolique et l'hyperinsulinémie a été ensuite mise en évidence par Modan (Modan et al. 1985).

En 1988, à l'occasion du congrès annuel de l'association américaine de diabète (American Diabetes Association-ADA), Reaven décrit sous le nom de ‘syndrome X’ une constellation d'anomalies associées à l'insulinorésistance qui en est l'élément central (Reaven, 1988). Il suggère que la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie sont les causes premières de troubles de la tolérance au glucose, d'hypertension artérielle, d'hypertriglycéridémie, d'obésité, et d'insulinorésistance, et sont par-là responsables de l'athérosclérose qu'elles provoquent (Reaven, 1988).

C'est seulement en 1998 que la première initiative pour développer une définition du syndrome métabolique est reconnue au niveau international. Dans un effort de se mettre en accord pour une définition et pour offrir un outil aux cliniciens et aux chercheurs, l'Organisation Mondiale de la Santé-OMS a proposé un ensemble de critères en 1998 (Alberti et Zimmet, 1998). Et cette version a été révisée en 1999 (OMS, 1999).

### I .2. Définitions proposées pour le Syndrome Métabolique

Le syndrome métabolique est un cluster des principaux facteurs de risque cardiovasculaire et diabète de type II liés entre eux sur le plan physiologique : obésité abdominale, insulinorésistance, hypertension artérielle, dyslipidémie (**Figure 1**). Les composantes du syndrome coexistent assez régulièrement chez un individu pour que leur association ne soit pas liée au hasard (Schmidt et al. 1996 ; Wilson et al. 1999).



**Figure 1** : Composantes du syndrome métabolique et morbidité associée (adapté de Doria et al. 2008).

Afin de déterminer des critères diagnostiques aisés à mettre en œuvre et reconnus, dans le but d'identifier les patients à risque, plusieurs définitions se sont succédées incluant différents paramètres et valeurs de référence pour chacun d'eux résumés en Tableau I. Ces définitions ont été proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1999). Le Groupe Européen pour l'étude de la Résistance à l'Insuline (EGIR) (Balkau et Charles, 1999). Le National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (NCEP, 2001). L'American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) (Grundy et al. 2005). et enfin la Fédération Internationale du Diabète (IDF) (Alberti et al. 2005). (**Tableau I**)

## Synthèse bibliographique

**Tableau I :** Critères de diagnostic du syndrome métabolique selon les définitions de l'OMS, de l'EGIR, du NCEP, de l'AHA et de l>IDF ( Legry, 2009).

	OMS [World Health Organization 1999]	EGIR [Balkau <i>et al.</i> 1999]	NCEP [2001]	AHA [Grundý <i>et al.</i> 2005]	IDF [Alberti <i>et al.</i> 2005]
<b>Adiposité</b>	IMC > 30kg/m <sup>2</sup> ou RTH > 0,90/0,85 (H/F)	Tour de taille ≥ 94/80 cm (H/F)	Tour de taille > 102/88 cm (H/F)	Tour de taille ≥ 102/88 cm (H/F)	Tour de taille (Europe) ≥ 94/80 cm (H/F)
<b>Hyperglycémie</b>	Glycémie à jeun ≥ 6,1 mmol/L ou HPO ≥ 7,8 mmol/L ou diabète de type 2	Glycémie à jeun ≥ 6,1 mais < 7,0 mmol/L	Glycémie à jeun ≥ 6,1 mmol/L	Glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L ou traitement hypoglycémiant ou diabète de type 2	Glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L ou diabète de type 2
<b>Insulino-résistance</b>	Captation du glucose < quartile le plus bas en clamp hyperinsulinique euglycémique	Insulinémie à jeun ≥ 75 <sup>e</sup> percentile	-	-	-
<b>Dyslipidémie</b>	TG ≥ 1,7 mmol/L ou HDL-C < 0,9/1,0 mmol/L (H/F)	TG ≥ 2,0 mmol/L ou HDL-C < 1,0 mmol/L ou traitement hypolipémiant	TG ≥ 1,7 mmol/L HDL-C < 1,04/1,29 mmol/L (H/F)	TG ≥ 1,7 mmol/L ou traitement hypolipémiant HDL-C < 1,04/1,29 mmol/L (H/F) ou traitement hypolipémiant	TG ≥ 1,7 mmol/L ou traitement hypolipémiant HDL-C < 1,03/1,29 mmol/L (H/F) ou traitement hypolipémiant
<b>Pression artérielle élevée</b>	PA ≥ 140/90 mm Hg	PAS ≥ 130 et/ou PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement hypotenseur	PA ≥ 130/85 mm Hg	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement hypotenseur	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement hypotenseur
<b>Autre</b>	Microalbuminurie	-	-	-	-
<b>Principe de la définition</b>	Hyperglycémie ou insulino-résistance plus ≥ 2 des autres critères	Hyperinsulinémie plus ≥ 2 des autres critères	≥ 3 parmi les 5 critères	≥ 3 parmi les 5 critères	Obésité abdominale plus ≥ 2 des autres critères

Une nouvelle définition du syndrome métabolique (SMet) a été proposée par l'IDF (International Diabetes Federation) en partenariat avec l'AHA, le NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute), elle est destinée à « harmoniser le syndrome métabolique ». Il s'agit donc d'une définition plus « souple » que celle défendue par l'IDF en 2005. (**Tableau II**)

**Tableau II :** Définition consensus 2009 : NCEP/ATP III, IDF 2005 (Alberti *et al.* 2009).

	NCEP/ATP III (2001)	IDF (2005)	IDF/AHA/ NHLBI (2009)
	3 des 5 critères suivants	tour de taille + 2 des 4 autres critères	3 des 5 critères suivants
<b>Tour de taille élevé</b>	≥ 102 cm/hommes ≥ 88 cm/femmes	indispensable, avec seuils ethno-centrés ; origine européenne ≥ 94 cm/hommes ≥ 80 cm/femmes	seuils ethno-centrés, reprenant les seuils IDF 2005 pour les non-européens et laissant le choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour ceux d'origine européenne
<b>TG élevés</b>	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement
<b>HDLc bas</b>	< 0,40 g/L: hommes < 0,50 g/L: femmes	< 0,40 g/L: hommes < 0,50 g/L: femmes	< 0,40 g/L: hommes < 0,50 g/L: femmes
<b>PA élevées</b>	PAS ≥ 130 mm Hg et/ou PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement	PAS ≥ 130 mm Hg et/ou PAD ≥ 90 mm Hg ou traitement	PAS ≥ 130 mm Hg et/ou PAD ≥ 85 mm Hg ou traitement
<b>Glycémie à jeun élevée</b>	≥ 1,1 g/L ou traitement	≥ 1,0 g/L ou traitement	≥ 1,0 g/L ou traitement



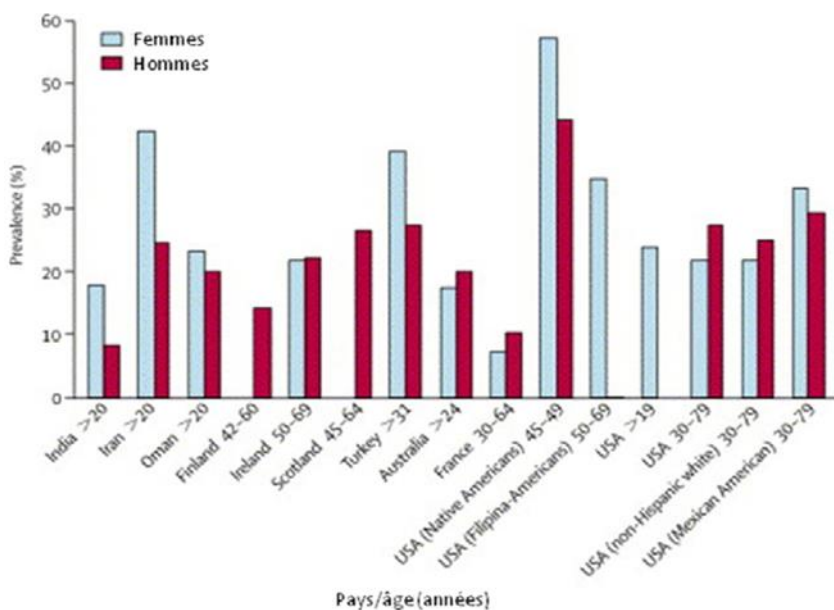
## I.3.Épidémiologie du syndrome métabolique

### I.3.1.Prévalence

Le syndrome métabolique est fréquent et sa prévalence augmente en général tant dans les pays pauvres que dans les pays développés (Lameira, 2008).

La prévalence du syndrome métabolique dépend de sa définition (Grundy, 2008), de l'âge, du sexe de la population (Cornier et al. 2008; Ford et al. 2010; Riediger et al. 2011),et de la période d'étude. (**Figure 2**)

Selon certaines études épidémiologiques, la prévalence actuelle du SMet dans le monde se situerait autour de 20 à 30 % de la population adulte (Grundy, 2008). Une hausse de cette prévalence est d'ailleurs anticipée au cours des prochaines années étant donné la hausse projetée de la prévalence d'embonpoint et d'obésité (de Onis et al. 2010; Wang et al. 2011).



**Figure 2** : Prévalence du syndrome métabolique dans différents pays selon les critères du NCEP (adapté de Cameron et al. 2004).

La prévalence du syndrome métabolique dans la population algérienne diffère d'une région à une autre et d'une définition à autre (**Tableau III**)

**Tableau III** : Prévalence du syndrome métabolique en Algérie

	TAHINA (ATEK 2008)	Tlemcen (BERROUIGU ET 2009)	Alger (CHIBANE et al 2011)	Constantine (ZAAMOUCHE E et al 2009)	Sétif (Mekideche 2010)
SM (ATP III)	26,33% 17,37% 32,7%	17,4% 14,5% 19,6%	26,4%	22,3% 19,5% 24,6%	27,4% 29,9%
SM (IDF)		25,7% 20,4% 29,7%	28,3%	26,4% 23,8% 28,6%	

### I.3.2. Morbidité et mortalité associées au syndrome métabolique

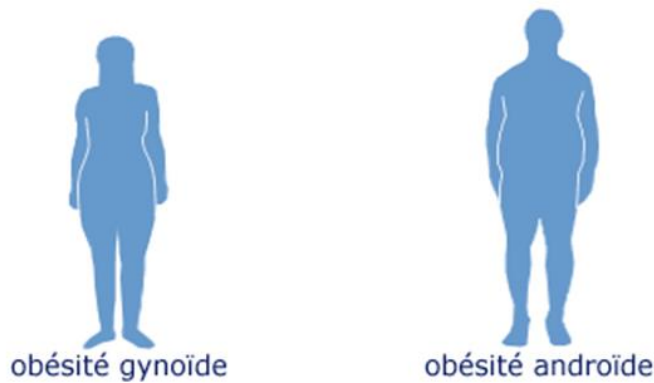
Plusieurs méta-analyses montrent que le syndrome métabolique est associé à une augmentation des événements cardiovasculaires (Ford, 2005; Gami et al. 2007) et qu'il entraîne des risques accrus de développer des maladies cardiovasculaires mais aussi un diabète (Grundy et al. 2004).

### I.4. Les principaux critères du syndrome métabolique :

#### I.4.1. L'obésité abdominale:

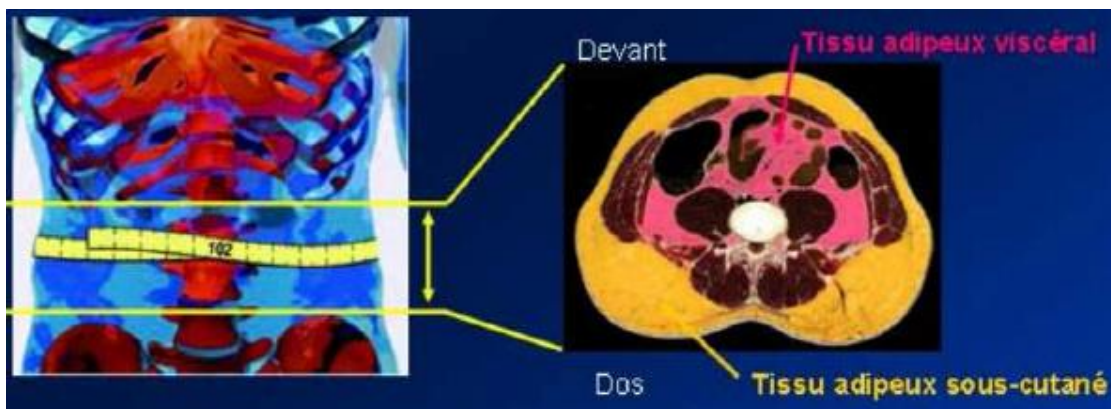
##### I.4.1.1. Définition et mesure:

L'obésité se caractérise par une accumulation excessive de tissu adipeux et elle est principalement induite par un déséquilibre énergétique chronique où les apports excèdent les dépenses. L'étiologie de ce déséquilibre est fort complexe et comprendrait à la fois des facteurs environnementaux et génétiques (Comuzzi et al. 2010). Il existe deux principaux types d'obésité : le type gynoïde (rencontré principalement chez les femmes) où l'excès de gras se dépose principalement autour des hanches, et le type androïde (plutôt rencontré chez les hommes) où l'excès de gras est localisé au niveau du tronc et de l'abdomen (**Figure 3**)



**Figure 3** : Principaux types d'obésité (<http://www.passeportsante.net/>)

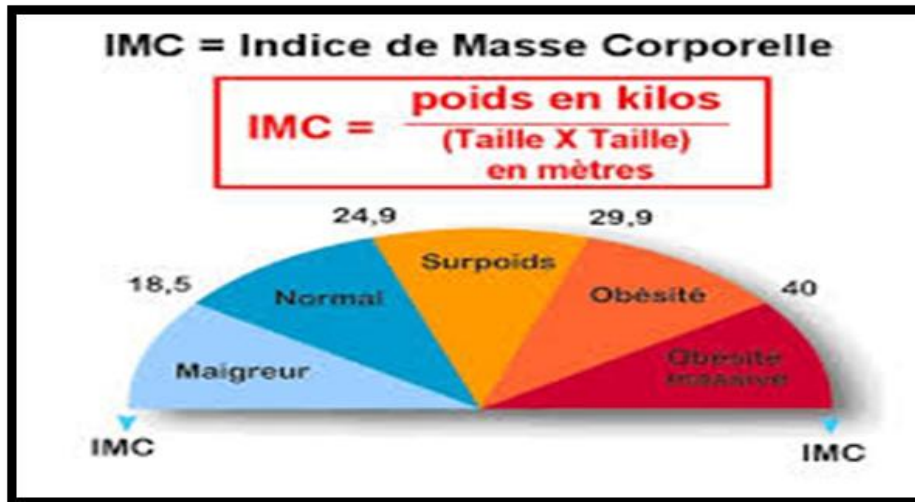
De plus, on distingue deux formes de localisation de la graisse : le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux viscéral qui sont illustrée dans la (**Figure 4**). Le tissu adipeux sous-cutané se situe entre la peau et le muscle, tandis que le tissu adipeux viscéral est situé dans les cavités du corps, essentiellement dans la cavité abdominale, et il est plus actif métaboliquement que le tissu adipeux sous cutané. Les résultats des études épidémiologiques viennent à l'appui des hypothèses physiopathologiques suivant lesquelles l'obésité viscérale est le principal facteur de risque dans le développement de l'obésité, chez des sujets génétiquement susceptibles (Ohlson LO et al. 1985).



**Figure 4** : Les deux variétés du tissu adipeux (Freedland ES, 2004).

### I.4.1.2. L'indice de masse corporelle :

L'obésité est classiquement mesurée par l'indice de masse corporel (IMC), défini par le rapport de la masse sur la taille élevée au carré. L'interprétation des résultats trouvées est présentée dans la (**Figure 5**).



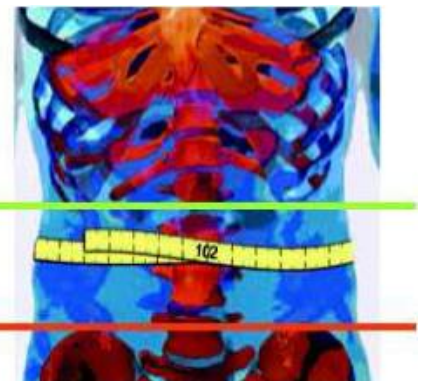
**Figure 5 :** Relation pour calculer l'IMC et l'interprétation des résultats (<http://www.audreymichel.fr/2013/05/01/evolution-imc/>)

L'obésité abdominale peut être estimée par le rapport tour de taille sur tour de hanches (RTH), marqueur d'une obésité androïde ou la mesure du périmètre abdominal (ou tour de taille) (**Figure 6**)

**Patient debout et en expiration douce**

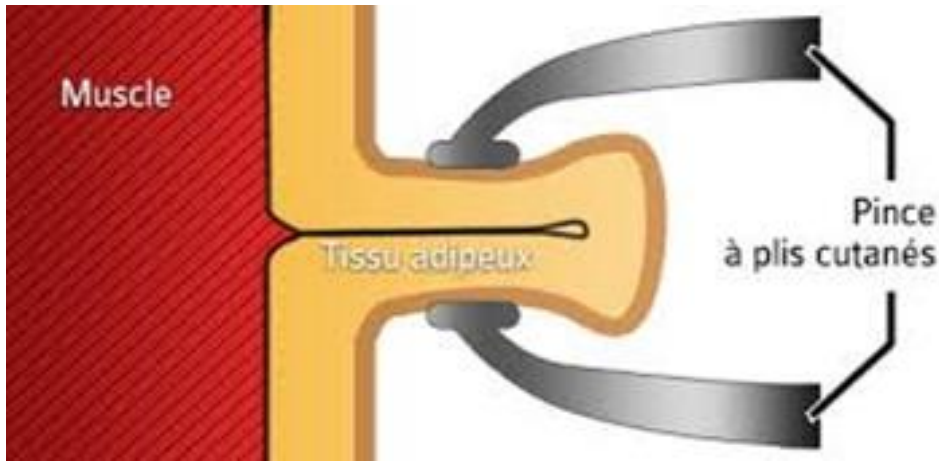
**Mesure à mi-distance entre :**

- ✓ la dernière côte flottante
- et
- ✓ la partie supérieure de la crête iliaque



**Figure 6 :** Evaluation du tour de taille. En mesurant, à l'aide d'un mètre de couturière placé à l'horizontale, le plus petit périmètre entre le nombril et les dernières côtes.

On peut également évaluer la quantité de masse grasse en mesurant les plis cutanés (situés au niveau des biceps, triceps, du mollet, les plis sous-scapulaire et supra-iliaque) à l'aide d'une pince à plis illustrée dans la (**Figure 7**)

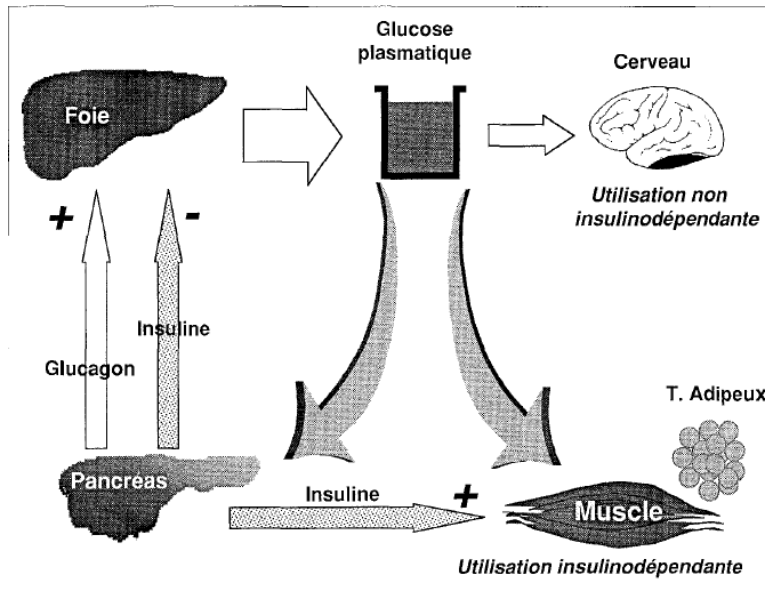


**Figure 7 :** Evaluation de la masse grasse par la pince à plis. Le principe consiste à pincer 4 plis de référence et de mesurer la moyenne de l'épaisseur de chaque pli. (<http://blog.rue-du-bien-etre.com/calculer-taux-de-masse-grasse-en-seche/>)

Le tour de taille semble être l'une des meilleures mesures corrélées à la graisse viscérale et aux complications métaboliques et est très souvent utilisé (Pouliot et al. 1994 ; Han et al. 1995). Les résultats d'une méta-analyse suggèrent que le rapport tour de taille sur la taille serait le meilleur facteur de prédiction du risque cardiovasculaire (Lee et al. 2008).

### **I.4.2. L'homéostasie glucidique**

L'homéostasie glucidique est dépendante de deux composantes essentielles : la sensibilité à l'insuline et la sécrétion de l'insuline. Son étude est capitale tant pour la physiopathologie de certains pathologie que pour le soin. Il existe un équilibre entre la consommation de glucose par les tissus non insulino-dépendants (cerveau, globules rouges) et les tissus insulino-dépendants (muscle, tissu adipeux) et la production systémique de glucose (essentiellement le foie) contrôlé par les sécrétions pancréatiques d'insuline et de glucagon. Le glucose est extrait de la circulation par les différents tissus de l'organisme alors que le pool plasmatique est alimenté principalement par le foie en phase postabsorptive (**Figure 8**)



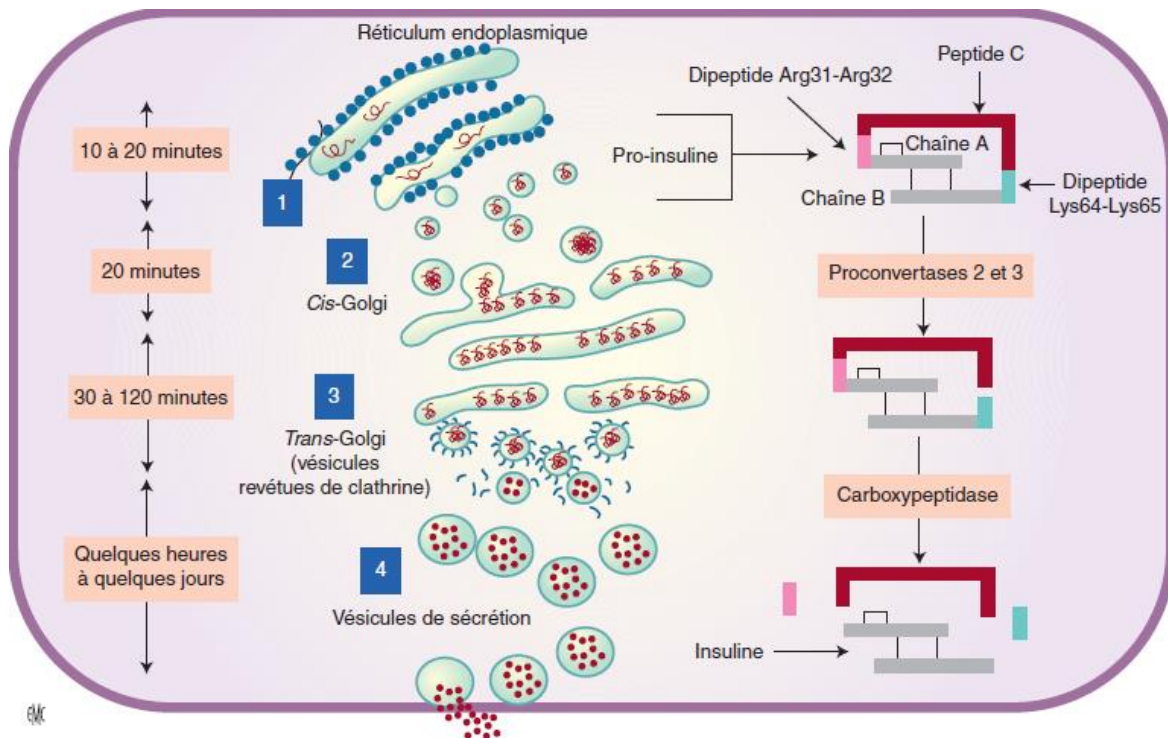
**Figure 8 :** Représentation schématique de l'homéostasie glucidique en phase postabsorptive (Kahn, 1994).

### I.4.2.1. Mesures du désordre glucidique

La régulation de la glycémie est très fine et fait intervenir le système hormonal. L'insuline est une hormone peptidique dont le rôle est de maintenir l'homéostasie glucidique et de promouvoir une utilisation du glucose adaptée (Accili, 2004). Elle est la seule hormone hypoglycémisante.

La structure de l'insuline a été remarquablement conservée au cours de l'évolution. Sa production et sa sécrétion par les cellules  $\beta$  du pancréas endocrine sont très étroitement contrôlées. Le glucose est le régulateur le plus important (Karaca et Magnan, 2013).

L'hormone définitive est d'abord synthétisée sous la forme d'une protéine de haut poids moléculaire, la pro-insuline, qui est stockée dans des microvésicules où s'amorce sa conversion en insuline. La libération de l'insuline nécessite la mise en route du processus d'exocytose des vésicules sécrétoires (**Figure 9**). Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline (Karaca et Magnan, 2013).



**Figure 9** : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire. 1. Début de la traduction : formation de prépro-insuline puis de pro-insuline ( clivage du peptide signal) dans la lumière du réticulum endoplasmique .2. La pro-insuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi .3. La conversion complète a lieu dans le Golgi et les vésicules issues du trans-Golgi .4. Formation et stockage des vésicules matures contenant les cristaux d'insuline (Karaca et Magnan, 2013).

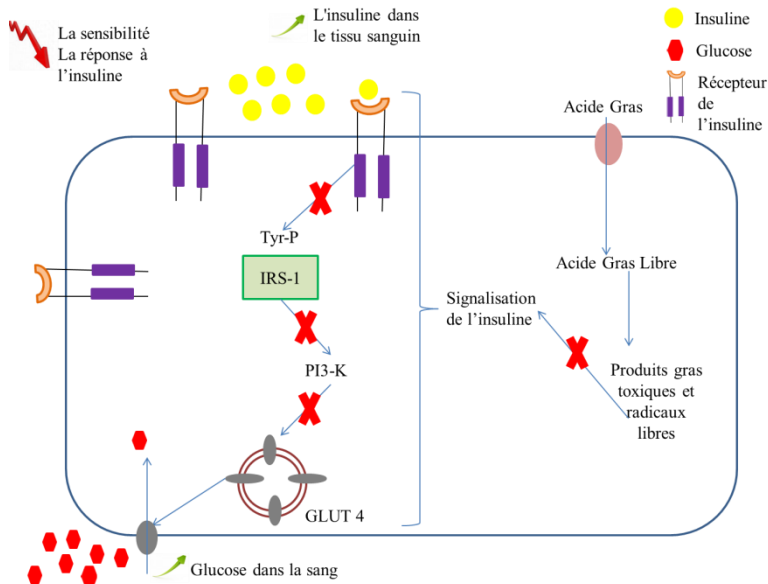
## I.4.2. 2. Insulinorésistance

L'insulinorésistance correspond à la diminution de la sensibilité ou de la réponse à l'insuline (**Figure 10**) en termes de mise à disposition du glucose dans les tissus périphériques et d'inhibition de la gluconéogenèse hépatique. L'insulinorésistance joue un rôle majeur dans la physiopathologie du diabète de type 2 (Legry, 2009).

Le terme d'insulinorésistance se réfère presque exclusivement à l'effet de l'insuline sur le maintien de l'homéostasie du glucose. La sensibilité à l'insuline peut être réduite dans de multiples conditions physiologiques (puberté, grossesse, vieillissement ...), ou sous l'influence de traitements (corticothérapie, immunosuppression chez les patients greffés, traitement antirétroviral du sida) (Del Prato, 1999). Ou, en présence de pathologies (obésité, diabète, syndrome polykystique ovarien, syndrome métabolique).

L'insulinorésistance qui caractérise le syndrome métabolique, précède le plus souvent le diabète de type 2. Il est maintenant admis que l'insulinorésistance a une composante

génétique, mais qu'elle peut être acquise par des facteurs environnementaux. Au début, la résistance est compensée par un hyperinsulinisme, ce qui permet de préserver la tolérance au glucose. La détérioration de la tolérance au glucose intervient quand la résistance à l'insuline augmente, ou que la réponse compensatoire de la sécrétion diminue, ou bien quand les deux phénomènes se produisent simultanément (Benaraba, 2007).



**Figure 10 :** Mécanisme de l'insulinorésistance. La diminution de la sensibilité ou de la réponse à l'insuline due à des produits gras toxiques et radicaux libres bloque la signalisation de l'insuline alors le glucose reste dans les tissus périphérique avec un taux élevé de l'insuline

### I.4.2. 3. Intolérance au glucose

L'influence du surpoids sur l'intolérance au glucose est très forte : à l'exemple du diabète de type 2, elle augmente progressivement avec le IMC. La probabilité d'avoir un diabète de type 2 est très augmentée quand l'IMC devient supérieur à 23 par rapport aux valeurs inférieures à 22 (Willett et al. 1995).

Les altérations de l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose, comprennent la diminution de la capacité de cette hormone d'inhiber la production du glucose par le foie et les reins et de faciliter l'entrée du glucose dans des tissus-cibles (muscles, tissu adipeux...).

Le réseau des complications qui impliquent le métabolisme du glucose et les fonctions de l'insuline dans le SMet est complexe ; néanmoins, il est reconnu que l'hyperglycémie et l'intolérance au glucose constituent un facteur de risque majeur pour les MCV (Gerstein, 1997 ; Leiter, 2006).



## I.4.3. Dyslipidémie

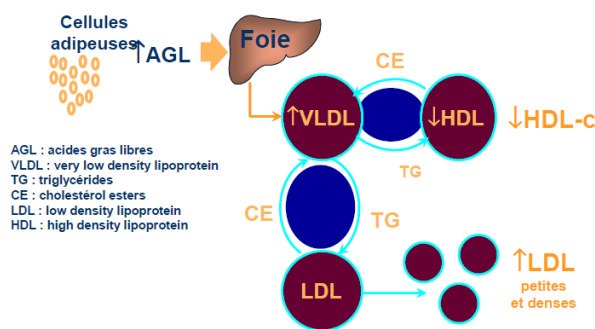
### I.4.3. 1. Généralités sur le métabolisme des lipides

Les lipides plasmatiques les plus importants d'un point de vue clinique sont le cholestérol et les triglycérides (Brown et al. 1986). Le cholestérol joue de nombreux rôles : c'est un composant des membranes cellulaires, le précurseur des hormones stéroïdiennes et de la vitamine D, et il est nécessaire dans l'activation de molécules de signalisation neuronale (Brown et al. 1986; Incardona et al. 2000). Les triglycérides représentent une source importante d'énergie.

Les Triglycérides et le cholestérol sont insolubles dans le plasma, c'est pourquoi leur transport dans le plasma requiert un système de macromolécules sphéroïdales appelées lipoprotéines. Les principales lipoprotéines charriant les TG sont les chylomicrons et les VLDL, tandis que celles qui transportent le cholestérol sont les LDL et les HDL ( Legry, 2008).

### I.4.3. 2. Dyslipidémie athérogène

Une dyslipidémie athérogène consiste en un regroupement d'anomalies des lipoprotéines qui inclut une élévation des concentrations plasmatiques de TG et d'apolipoprotéine (apo B) (liée aux particules VLDL et aux lipoprotéines de faible densité LDL ), la présence de particules LDL petites et denses, ainsi que des concentrations abaissées de cholestérol HDL (**Figure 11**) (Alberti et al. 2006; Rizzo et al. 2006).



**Figure 11** : Dyslipidémie athérogène.

La diminution des concentrations en HDL-C observée dans le SMet est la conséquence de changements dans la composition et le métabolisme des HDL. En présence d'une hypertriglycéridémie, une baisse du contenu en cholestérol des particules HDL conduit à une diminution des esters de cholestérol du noyau des HDL accompagnée d'une augmentation

## Synthèse bibliographique

---

variable des TG, rendant la particule HDL petite et dense, une fonction en partie due à la CETP (Cholestérol Ester Transfer Protein) (Murakami et al. 1995).

L'athérogénicité de ce profil lipidique est majoritairement attribuable au fait que les particules LDL petites et denses s'infiltrent plus facilement dans la paroi artérielle et qu'elles sont plus susceptibles d'être oxydées et captées par les macrophages (Rizzo et al. 2006). Menant ainsi à la formation de cellules spumeuses et au développement de la plaque athérosclérotique (Diaz et al. 1997; Ross, 1999).

L'activité lipolytique est plus importante au niveau abdominal qu'au niveau sous-cutané, ce qui est lié à une augmentation de la sensibilité noradrénergique. Une lipolyse plus importante est observée chez les femmes présentant une obésité abdominale par rapport aux non obèses. Cette augmentation de la lipolyse conduit à une libération plus importante des triglycérides. Le déversement des acides gras libres directement dans le système porte favorise par ailleurs un apport majeur d'acides gras au niveau du foie et ainsi la production de VLDL (Bosello et Zamboni, 2000).

L'apparition des anomalies lipidiques associées au SMet est plus favorisée par la résistance à l'insuline : la diminution de l'action insulinique au niveau de l'adipocyte s'accompagne en effet d'une augmentation de la lipolyse et donc de la libération d'acides gras libres (Bosello et Zamboni, 2000).

### **I.4.4. L'hypertension artérielle:**

Les causes d'une augmentation de la tension artérielle sont inconnues dans 95% des cas. Les 5% de cas d'hypertension artérielle expliqués correspondent à des patients dont la pathologie est responsable de cette hypertension, qui est alors appelée « hypertension artérielle secondaire ». Les 95% des cas pour qui la cause de l'hypertension est inconnue sont décrits comme présentant une « hypertension artérielle essentielle ». L'hypertension est un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires et rénales (Kearney et al. 2005 ; Hajjaret al. 2003). La tension artérielle est déterminée par divers facteurs tels que le volume sanguin, le débit cardiaque, la résistance vasculaire et la compliance (adaptation du volume sous l'influence d'une variation de pression) (Cowley, 1992 ; Guyton et al. 1972 ; Guyton 1991). Ces différents éléments sont régulés par des facteurs neuronaux, endocriniens, et paracrines. Des causes organiques (rénales ou surrénales), des circonstances comportementales peuvent contribuer à l'élévation de la pression artérielle, comme l'excès d'alcool ou l'obésité.

En revanche, le stress, improprement appelé « tension nerveuse » par les patients, est peu responsable d'HTA car les élévations tensionnelles (**voir annexe 1**) imputables au stress ne sont souvent que temporaires. Enfin il existe des HTA génétiques (notamment de rares causes monogéniques).

### **I.5. Facteurs de prédisposition**

#### **I.5.1 Facteurs environnementaux**

Quelques études ont évalué l'impact des facteurs environnementaux sur la prévalence du syndrome métabolique. Les habitudes alimentaires influencent significativement le développement du syndrome métabolique. Ainsi, une alimentation riche en glucides est associée à une augmentation du risque de syndrome métabolique (Park et al. 2003). De plus, la composition et la nature lipidique de l'alimentation favoriseraient l'insulinorésistance.

Il a été montré que la substitution des acides gras saturés par des acides gras mono-insaturés dans l'alimentation (comme c'est le cas pour le régime méditerranéen, par exemple) améliore la sensibilité à l'insuline (Vessby et al. 2001).

Les facteurs de risque classiques des MCV, tels que la consommation de tabac ou d'alcool et le manque d'activité physique, augmentent également le risque de syndrome métabolique (Park et al. 2003 ; Dallongeville et al. 2005 ; Wamala et al. 1999 ; Brunner et al. 1997).

#### **I.5.2. Facteurs génétiques**

L'identification génétique du syndrome métabolique est rendue difficile par la complexité de ce syndrome. Cette complexité se situe à deux niveaux. D'une part, chacune des voies métaboliques impliquées dans le développement du syndrome est complexe et met en jeu de nombreux gènes (**voir annexe 2**). D'autre part, l'étiologie du syndrome reste encore inconnue aujourd'hui. Le choix des gènes candidats repose alors sur 2 hypothèses : soit le gène a un effet pléiotropique, et joue sur différentes voies métaboliques du syndrome métabolique, soit il joue sur un seul phénotype pouvant suffire à lui seul au développement du syndrome. Le tableau suivant (Tableau IV) résume quelques gènes qui sont impliquée dans le syndrome métabolique

## Synthèse bibliographique

**Tableau IV :** Gènes associées au syndrome métabolique (Legry, 2009).

Gène	Nom	Chromosome	Fonction
<i>ADRB2</i>	Récepteur $\beta$ -2 adrénergique	5	Récepteur aux catécholamines impliqué dans la régulation de la lipolyse du TA, du métabolisme des lipoprotéines, l'homéostasie glucidique et le tonus vasculaire
<i>FTO</i>	<i>Fat mass and obesity associated</i>	16	Régulerait la balance énergétique dans l'hypothalamus
<i>PPARG</i>	Récepteur $\gamma$ activé par les proliférateurs de peroxyosomes	3	Principal régulateur transcriptionnel de la différenciation adipocytaire
<i>LIPC</i>	Lipase hépatique	15	Hydrolyse les triglycérides et facilite l'incorporation cellulaire des lipoprotéines
<i>LPL</i>	Lipoprotéine lipase	8	Hydrolyse les triglycérides et facilite l'incorporation cellulaire des lipoprotéines
<i>APOA5</i>	Apolipoprotéine A5	11	Composante des HDL, déterminant important du taux plasmatique de TG
<i>NOS3</i>	<i>Nitric oxide synthase 3</i> (endothéliale)	7	Synthèse d'oxyde nitrique, important régulateur de la vasodilatation et impliqué dans le métabolisme glucidique
<i>CYP11B2</i>	Cytochrome P450 11-B-2 (aldostérone synthase)	8	Synthèse de l'aldostérone, composante du système rénine-angiotensine
<i>ENPP1</i>	Ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	6	Enzyme clivant une grande variété de substrats, inhibe l'activité du récepteur à l'insuline
<i>CAPN10</i>	Calpaine 10	2	Rôle dans la sécrétion et l'action de l'insuline
<i>IL6</i>	Interleukine 6	7	Cytokine pro-inflammatoire

### I.5.2.1. FTO ( fat mass and obesity associated )

#### I.5.2.1.1. La découverte de la FTO comme premier gène de susceptibilité de l'obésité

L'identification du gène FTO (fused toe, depuis renommé fat mass and obesity associated) représente une avancée majeure dans l'étude des facteurs de susceptibilité génétique aux maladies métaboliques et a été le premier véritable succès des GWAS ( Legry, 2009).

A l'origine, Fto a été identifié chez la souris comme un gène faisant partie d'un segment de chromosome (comprenant les gènes Fto, Ftm, Fts et d'autres) dont la délétion est responsable de la fusion des doigts (Ft, fused toe) (Peters et al. 1999).

En 2007, l'équipe anglaise de Frayling a publié les résultats issus d'une étude GWAS (genome-wide association study) dont l'objectif était d'identifier les gènes du diabète (Basdevant et al. 2011). Le gène FTO a été identifié comme un facteur de prédisposition au diabète de type II (Scott et al. 2007).

Cette étude menée à très large échelle (plusieurs milliers des sujets) a conduit à l'identification de polymorphismes SNP (pour single nucleotid polymorphism) dans le gène FTO, ce qui a révélé initialement des surprises.

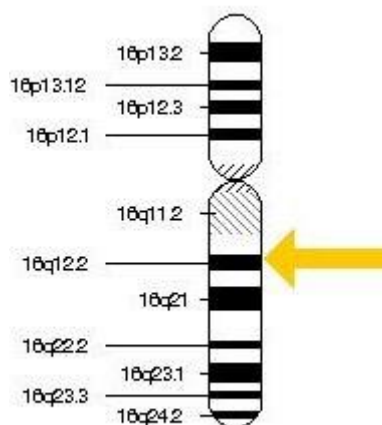
En effet, plusieurs SNPs situés dans le premier intron du gène FTO, en particulier le rs1421085, sont associés à une augmentation du risque de diabète de type 2 de 25 à 50% dans ces études.

Après ajustement sur l'IMC, l'association avec le diabète disparaissait complètement. A la même époque, d'autres GWAS montraient l'association avec l'IMC et l'obésité (Sheraret al. 2011).

Par la suite, l'association des variants génétiques de FTO avec l'IMC a été répliquée dans plusieurs GWAS (Scuteri et al. 2007; Frayling et al. 2007; Dina et al. 2007). Dans ces études, l'allèle à risque de FTO est associé à une augmentation de l'IMC de 0,40 à 0,66 kg/m<sup>2</sup> et du risque de surpoids (OR=1,18) et d'obésité (OR=1,32), et ce dès l'enfance. Les individus homozygotes pour l'allèle à risque pèsent en moyenne 3 kg de plus que les individus homozygotes pour l'allèle fréquent (Scuteri et al. 2007; Frayling et al. 2007; Dina et al. 2007).

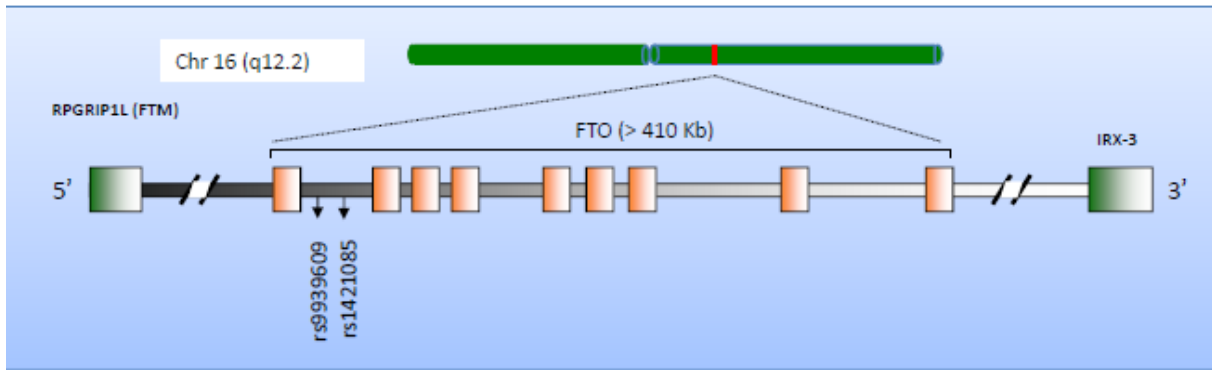
### I.5.2.1.2. Propriétés et fonction du gène FTO

Chez l'homme, le gène FTO est situé sur la bras long (q) du chromosome 16 en position 12,2. **(Figure 12)**



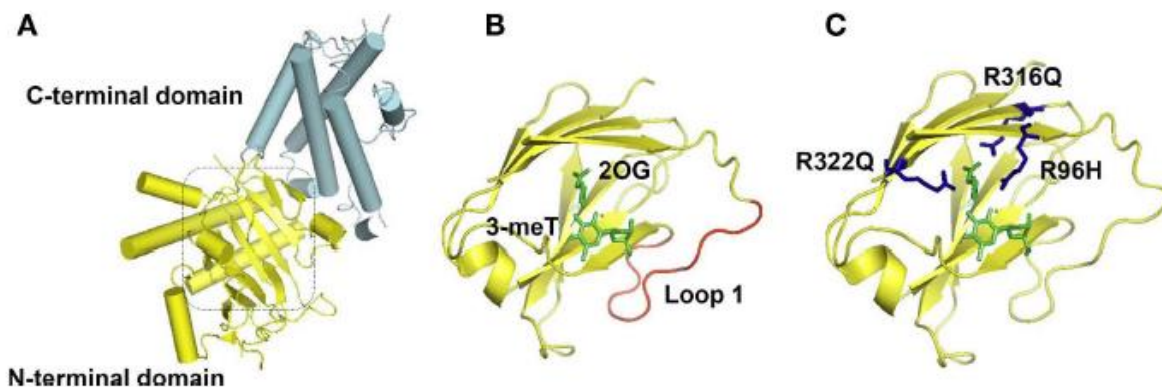
**Figure 12 :** Localisation du gène FTO sur le chromosome 16

Plus précisément, le gène FTO est situé à partir de la paire de base 53, 703,962 à la paire de bases 54, 114,466 (neuf exons) sur le chromosome 16. **(Figure 13)**



**Figure 13 :** Organisation génomique du gène FTO et les gènes voisins (Stratigopoulos et al , 2011)

La protéine humaine FTO se compose de 505 acides aminés (**Figure 14**). Elle a été identifiée comme membre de la famille des dioxygénases dépendantes du 2-oxoglutarate (Gerken et al. 2007). Elle catalyse ainsi la déméthylation des acides nucléiques et permettrait la réparation d'ADN et d'ARN alkylés (Duncan et al. 2002).



**Figure 14 :** La structure cristalline de la protéine FTO (Giles et Cheung 2011) . A) la structure globale de la protéine FTO. Le C-terminal avec une homologie de structure inconnue, et le domaine N-terminal qui contient le noyau catalytique, sont colorés en jaune et cyan, respectivement. B) Le site catalytique de FTO est montré, avec ses substrats consolidés : 3 - Met et 2 - oxoglutarate ( 2 - OG ) surligné en vert . La boucle supplémentaire 1 de FTO qui empêchent physiquement l'entrée de dsDNA / ARN est en rouge. C) Les résidus qui provoquent une concurrence de perte de fonction de FTO: R316 et R322 qui sont nécessaires pour le 2- OG contraignant , et R96 qui se produit dans le couvercle de la reconnaissance du substrat , sont indiquées en bleu . Les graphiques moléculaires ont été générés en utilisant PyMOL

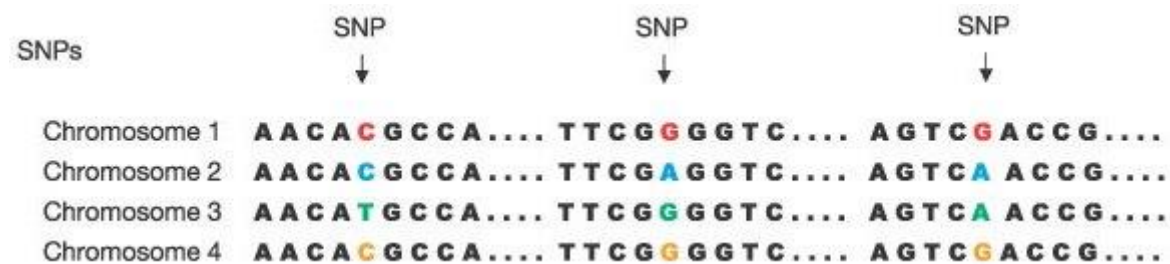
La protéine FTO est localisée dans le noyau des cellules (Gerken et al. 2007). L'expression de FTO semble être ubiquitaire, avec une expression plus marquée dans le cerveau et le foie,

mais il est aussi exprimé dans le tissu adipeux, le cœur, les cellules  $\beta$  du pancréas et le muscle squelettique (Scuteri et al. 2007; Frayling et al. 2007; Dina et al. 2007).

### I.5.2.1.3. Définition des SNP

Le séquençage a montré que, comme on s'y attendait, les séquences génomiques des individus d'une même espèce sont en grande partie identiques. Par exemple, la comparaison des séquences de différentes personnes a révélé une identité proche de 99,9%. La quasi-totalité de cette différence de 0,1% est basée sur les différences touchant un seul nucléotide (Griffiths et al. 2010). On appelle ces différences entre individus des polymorphismes de nucléotides unique, abrégés en SNP (pour Single Nucleotide Polymorphisms) que l'on prononce "snips"

Les polymorphismes de nucléotides uniques sont des variants naturels qui ne concernent qu'un seul nucléotide. Il s'agit en général du changement d'une base en une autre c'est-à-dire une transition ou une transvasions, mais les insertions ou les délétion d'une seule base ("indel"), sont également des SNP (Gibson, 2004).



**Figure 15 :** Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) sont identifiés dans les échantillons d'ADN provenant de nombreux individus (Wang et al. 1998).

Chez l'homme, on pense qu'il y a environ 3 millions des SNP distribués de façon plus ou moins aléatoire toutes les 300 à 1000 bases, ce qui offre un ensemble utile de marqueurs pour les différents analyses génétiques (Griffiths et al. 2010).

En général, il n'existe que deux allèles à chaque locus. En termes génétiques, Les SNP sont bi-alléliques (Jack et Pasternak, 2003).



Matériel  
et  
méthodes



## Chapitre II. Matériel et méthodes

Notre travail a été réalisé au niveau de trois laboratoires : le laboratoire central de biologie CHU Bab El Oued, le laboratoire de cardiologie de l'hôpital Nafissa Hamoud (Hussein dey) et le laboratoire central de l'hôpital Ibn Ziri (Bainem), ainsi qu'au niveau de deux consultations au niveau du service Médecine Interne hôpital Ibn Ziri et service Cardiologie hôpital Nafissa Hamoud pendant une période de cinq mois (de Mars 2015 jusqu'à Juillet 2015).

### II.1 .Matériel

La population utilisée dans l'étude comporte 87 individus avec SMet et 188 contrôles. Il apparaît que la moyenne d'âge est plus élevée chez les individus avec SMet que chez les contrôles. (**voir annexe 4**) et (**voir annexe 5**).

Les malades présentent au moins trois sur cinq signes des composants syndromes métabolique. Les critères d'inclusion des patients sont ceux de la définition consensus publiée en 2009 (**voir annexe 3**) alors que les critères de non inclusion sont toutes les maladies chroniques en dehors du diabète et de l'HTA, telles que : Insuffisance rénale chronique, Les syndromes néoplasies, Les troubles psychiatriques, Les maladies auto-immunes.

Les témoins doivent être indemnes de toute pathologie cardiovasculaire et ne présenter pas de signe du syndrome métabolique. Ils sont recrutés dans la population algéroise, parmi eux figurent des athlètes sportifs.

Les patients et les témoins ont répondu à un questionnaire qui englobe également une enquête génétique (**voir annexe 6**). Ainsi, on a mesuré leur tour de taille, leur taille, leur poids et leur pression artérielle. Pour les prélèvements du sang, ils doivent être à jeun au moins 12h. On utilise 2 tubes héparinés, 2 tubes secs, 1 tube EDTA pour l'extraction de l'ADN.

### II.2. Méthodes

Les tubes héparinés et tubes secs après centrifugation ont été conservés dans une glacière à + 4°C et transportés au laboratoire central de biologie du Centre Hospitalo-Universitaire Bab el oued pour la réalisation du dosage des paramètres biochimiques. Pour les tubes EDTA était également conservé et transporté vers le laboratoire pour la réalisation de l'extraction de

l'ADN. L'ADN est ensuite conservé à une température de + 4°C afin de réaliser le génotypage.

### II.2.1. Le dosage de différents paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques ont été dosés dans l'appareil COBAS INTEGRA 400 plus « roche » (annexe). C'est un automate de chimie Clinique et d'immunologie homogène pour les laboratoires traitant un volume limité d'échantillons grâce aux performances prouvées des systèmes COBAS INTEGRA ®. (voir annexe 7)

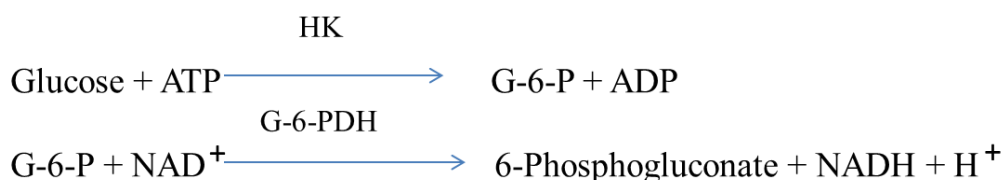
#### II.2.1.1. La glycémie à jeun

La glycémie correspond à la concentration de glucose dans le plasma sanguin. Sa régulation est très fine et fait intervenir le système hormonal. (Legry 2009). La glycémie constitue un paramètre très important en pratique quotidienne car elle permet le diagnostic du diabète, son dépistage et son évolution ainsi que le diagnostic de certaines pathologies endocriniennes.

##### II.2.1.1.2. Principe

Le test au glucose incorporé au disque de réactif au bilan de biochimie plus est une version modifiée de la méthode hexokinase qui a été proposée comme base de la méthode de référence pour le glucose.

La réaction du glucose avec l'adénosine-triphosphate (ATP), catalysé par l'hexokinase (HK), produit du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate (ADP). Le glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) catalyse la réaction de conversion du G-6-P en 6-phosphogluconate et la réduction du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) en NADH. (Claude et al 1992)



**Figure 16 :** Principe du dosage de glucose .

Le réactif est composé de Hexokinase , Glucose-6-phosphate déshydrogénase , NAD , ATP, Mg<sup>++</sup> , Stabilisant et Tampon.

L'absorbance est mesurée à l'aide d'une technique bichromatique à 340 nm. La production de NADH est directement proportionnelle à la quantité de glucose présente dans l'échantillon.

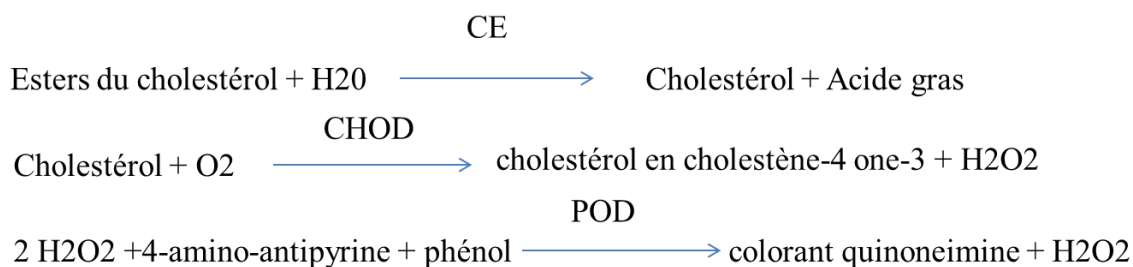
### II.2.1.2. Cholestérol sanguin

Le dosage du cholestérol est important pour le diagnostic et la classification des hyperlipoprotéinémies. Les taux de cholestérol normaux varient en fonction du stress, du régime alimentaire, de l'âge, du sexe, de l'équilibre hormonal et lors de la grossesse. Les échantillons non prélevés à jeun présentent des résultats légèrement inférieurs aux échantillons prélevés à jeun.

C'est une méthode enzymatique, colorimétrique (CHOD/PAP) utilisant la cholestérol-estérase, la cholestérol-oxydase et la 4-aminoantipyrine.

#### II.2.1.2.1.Principe

La cholestérol-estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. La cholestérol-oxydase (CHOD) catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4 one-3 et en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du phénol et de la 4-amino-antipyrine (4-AAP) pour former un colorant quinoneimine rouge. (Tietz 1990)



**Figure 17** : Principe du dosage de cholestérol .

L'intensité de la couleur du colorant quinonéimine rouge est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol. On la mesure avec l'augmentation de l'absorbance à 520 nm.

### II.2.1. 3.Cholestérol HDL

Les HDL (High Density Lipoproteins) sont des lipoprotéines de haute densité. Elles ramènent le cholestérol des tissus périphériques vers le foie où il est transformé en acides biliaires qui seront excrétés par les voies biliaires dans l'intestin. Une concentration élevée en cholestérol

## Matériel et méthodes

HDL a un effet protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose, alors qu'un faible taux de cholestérol HDL augmente le risque de maladie cardio-vasculaire, surtout si le taux de triglycérides est également augmenté.

Cette méthode est un test colorimétrique enzymatique en phase homogène.

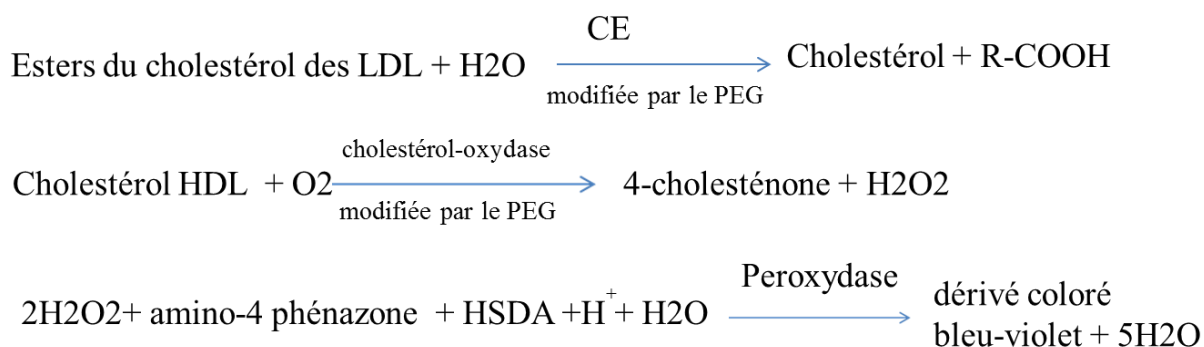
### II.2.1.3.1 Principe

La concentration en cholestérol des HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (40% environ des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG).

Sous l'action de la cholestérol-estérase modifiée par le PEG les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et acides gras.

Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone et l'HSDA avec formation d'un dérivé coloré. (Tietz 1990)

Cette méthode directe de dosage du cholestérol HDL répond aux objectifs de performance du NCEP (National Cholesterol Education Program, 1995) avec une erreur analytique globale de 13%.



**Figure 18** : Principe du dosage de Cholestérol HDL .

L'intensité de la couleur du colorant quinone-imine bleu-violet est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol HDL. On la mesure avec l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

### II.2.1.4. Cholestérol LDL

Les LDL (Low Density Lipoproteins) jouent un rôle clé dans la genèse et l'évolution de l'athérosclérose, en particulier de l'athérosclérose coronarienne. Elles résultent de l'action de diverses enzymes lipolytiques sur les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) riches en triglycérides synthétisées dans le foie.

Son dosage est basé sur un test colorimétrique enzymatique en phase homogène. (Tietz 1990)

#### II.2.1.4.1. Principe

La méthode directe de dosage du cholestérol LDL décrite ci-après fait appel à la solubilisation micellaire sélective du cholestérol LDL à l'aide d'un détergent non ionique et à l'interaction d'un dérivé glucidique et de lipoprotéines (VLDL et chylomicrons). (Tietz 1990)

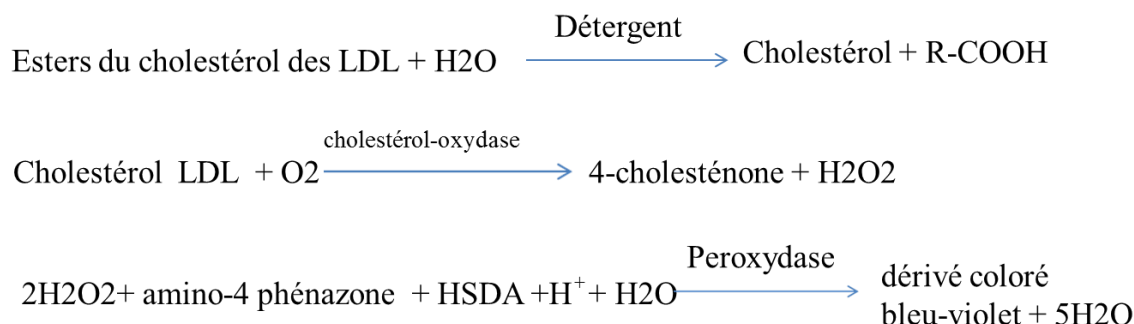
Si l'on intègre un détergent dans le dosage enzymatique du cholestérol effectué à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase, le cholestérol des différentes fractions lipoprotéiques présente une réactivité croissante dans l'ordre suivant: HDL < chylomicrons < VLDL < LDL.

En présence de  $Mg^{++}$  la réaction enzymatique du cholestérol des VLDL et des chylomicrons est considérablement diminuée par un dérivé glucidique. L'utilisation conjointe d'un dérivé glucidique et d'un détergent rend possible le dosage sélectif du cholestérol LDL dans le sérum. (Tietz 1990)

Sous l'action de la cholestérol-estérase les esters du cholestérol des LDL sont scindés en cholestérol et acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en  $\alpha$ -cholesténone avec formation d'eau oxygénée. (Tietz 1990)

En présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone et l'HSDA avec formation d'un dérivé coloré. (Tietz 1990)

Cette méthode directe de dosage du cholestérol LDL répond aux objectifs de performance du NCEP (National Cholesterol Education Program, 1995) .



**Figure 19** : Principe du dosage de Cholestérol LDL .

L'intensité de la couleur du colorant quinoneimine bleu-violet est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol LDL. On la mesure avec l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

### II.2.1.5. Triglycérides

Les triglycérides représentent les principaux lipides présents au niveau plasmatique. Ils sont synthétisés dans la muqueuse intestinale par estérification du glycérol et des acides gras libres. Ils sont ensuite libérés au niveau des lymphatiques mésentériques et distribués vers la plupart des tissus pour y être stockés. Les taux élevés de triglycérides ont été associés à un risque élevé d'athérosclérose sévère.

La Méthode est une méthode enzymatique, colorimétrique (GPO/PAP) utilisant la glycérol-phosphate-oxydase et la 4-aminophénazone. (Tietz 1990)

#### II.2.1.5.1. Principe

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et acides gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par la glycérolkinase (GK). (Tietz 1990)

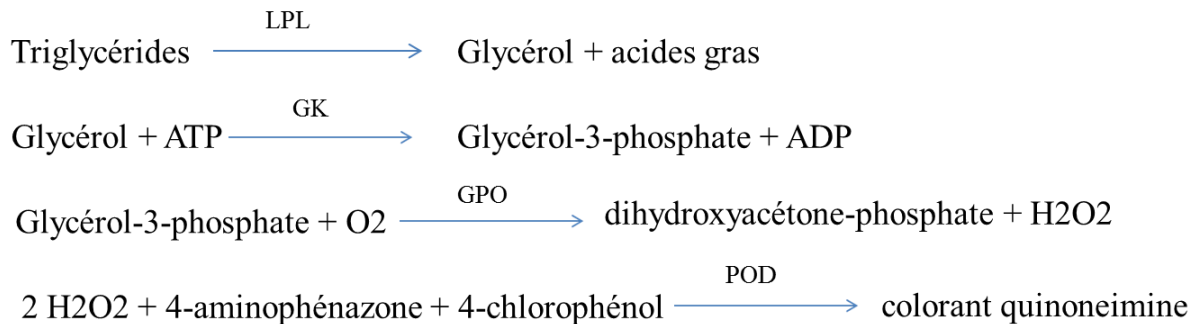
L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). (Tietz 1990)

En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de la 4-aminophénazone pour former un colorant quinoneimine rouge, qui est mesuré à 512 nm.

## Matériel et méthodes

---

L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides dans l'échantillon.



**Figure 20** : Principe du dosage des triglycérides .

### II.2.1.6. Insuline à jeun

L'insuline humaine est une hormone polypeptidique produite dans les cellules bêta du pancréas. Elle est la principale hormone de régulation du stockage et de la production des carbohydrates. Le dosage de l'insuline est un dosage quantitatif dans le sérum ou le plasma hépariné .Ce test est réservé à un usage diagnostique in vitro avec les analyseurs des systèmes IMMULITE 2000 « siemens » et constitue une aide au suivi du diabète. (**voir annexe 8**)

#### II.2.1.6.1.Principe du test

IMMULITE 2000 Insuline « Siemens » est un dosage chimiluminescent immunométrique, enzymatique, en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-insuline. La phase liquide est composée de phosphatase alcaline (intestin de veau) associée à des anticorps polyclonaux ovins anti-insuline, ainsi que phosphate alcaline (intestins de veau) associée à des anticorps monoclonaux murins anti-insuline.

L'échantillon du patient et le réactif sont mis à incuber avec la bille revêtue pendant 60 minutes. Pendant ce temps, l'insuline contenue dans l'échantillon forme un complexe d'anticorps de type "sandwich" avec sur la bille, les anticorps monoclonaux murins anti-insuline et dans le réactif les anticorps polyclonaux ovins anti-insuline et les anticorps monoclonaux murins anti-insuline tous les deux associée aux enzymes.

L'échantillon non lié du patient est le conjugué enzymatiques sont ensuite éliminés par lavage par centrifugation.

Enfin le substrat chimiluminescent est ajouté au godet réactionnel qui contient la bille et le signal est généré proportionnellement à l'enzyme liée.

### **II.2.2. Extraction d'ADN**

L'extraction de l'ADN est une technique qui isole de l'ADN à partir d'une cellule en quantité et en qualité suffisante pour permettre son analyse. (Ifremer 2006)

Les méthodes classiques d'extraction d'ADN génomique font intervenir de nombreux produits chimiques dont certains sont dangereux ou difficiles à manipuler (phénol, chloroforme...), ainsi qu'un appareillage spécifique (centrifugeuse réfrigérée). (**voir annexe 9**)

#### **II.2.2.1.Extraction manuelle**

##### **II .2.2.1.1. Protocole de l'extraction manuelle**

Dans un tube stérile conique de 15 ml , on met 9 ml de " cell lysis solution " , on ajoute 3 ml de sang total déjà prélevé dans des tubes EDTA . Remuer 5 à 6 fois les tubes puis les incubent 10 mn à température ambiante ensuite on supprime délicatement le surnageant. Enfin il faut vortexer le tube pour détacher le culot.

D'autre part, on ajoute 3 ml du deuxième réactif " Nucler lysis solution" puis vortexer ensuite on ajoute 1ml du troisième réactif " protein precipitation solution" après vortexer et on commence à observer des fines particules marron. Ensuite il faut centrifuger à 2000 tr /mn pendant 10 mn , un culot marron sera visible, on récupère le surnageant et on le transfère dans des tubes stériles coniques contenant 3ml d'isopropanol à T° ambiante après, on le centrifuge à 2000 tr /mn pendant une 1mn à T° ambiante. Puis on élimine délicatement le surnageant et on ajoute l'éthanol 70°, on centrifuge encore à 2000 tr /mn pendant 1 minute à T° ambiante après on élimine délicatement l'éthanol et on élimine le reste en inversant sur du papier absorbant pendant 10 à 15 mn. A la fin on ajoute 350 µ du « DNA rehydratation » , vortexer ,Puis on incubent à 65°C pendant une heure ou laisser à T° ambiante pendant 24 heure et on le stocke entre 2-8° C .



### II .2.2.2.Extraction automatique

L'extraction d'ADN est requise pour des applications de biologie moléculaire telles que la PCR, la digestion par les enzymes de restriction, le Southern blotting etc., et pour l'analyse d'échantillons médico-légaux et cliniques de même que les échantillons de terre et environnementaux. Il existe beaucoup de kits d'extraction et de purification de l'ADN dans le commerce (**voir annexe 10**). Cependant il a été montré que la sensibilité de détection par PCR de l'ADN extrait varie selon le kit utilisé (Yoshikawa et al 2011). Choisir le kit adéquat peut permettre de gagner du temps sur l'optimisation du kit et l'exécution de l'expérience

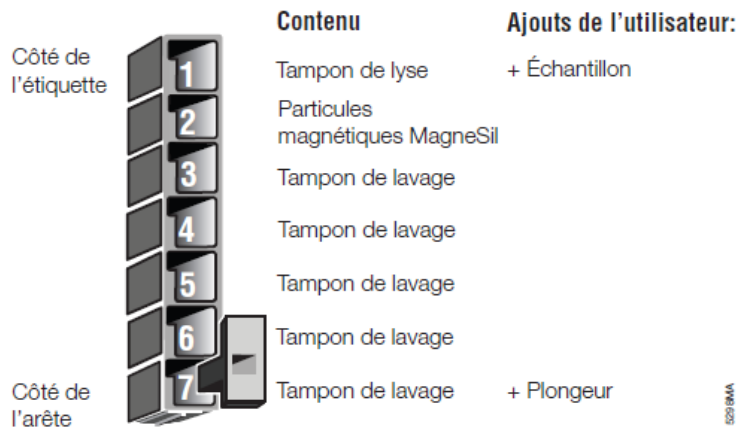
#### II .2.2.2.1. Protocole de purification de l'ADN sanguin avec le Maxwell® 16

Le Maxwell® 16 Blood DNA Purification System (**Figure 21**) utilisé avec l'appareil Maxwell 16 automatise la purification d'acides nucléiques jusqu'à 16 échantillons ceci par lyse cellulaire et liaison de l'ADN à des particules de silice magnétisées comme principe de séparation.



**Figure 21** : Le Maxwell® 16 Blood DNA Purification System

L'utilisateur sélectionne le protocole de traitement approprié indiqué par l'appareil Maxwell® 16, place les échantillons dans les cartouches de réactifs (**Figure 22**), chaque cartouche fournie dans le Maxwell® 16 Blood DNA Purification System est conçue pour purifier l'ADN génomique à partir de 300 µl de sang total, elles-mêmes introduites sur la plate-forme de l'appareil Maxwell® 16 (**voir annexe 11**), puis ferme la porte avant de démarrer l'appareil qui réalise automatiquement toutes les étapes du protocole (**voir annexe 11**). La température des échantillons est régulée par un système de chauffage contrôlé par le protocole.



**Figure 22 :** Cartouche du kit Maxwell® 16 Blood DNA Purification System. L'échantillon est ajouté dans le puits n°1.

Voici les étapes réalisées automatiquement par le système Maxwell® 16 :

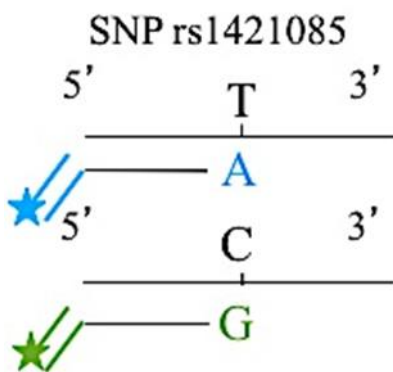
- Lyse de l'échantillon en présence d'un agent chaotropique et de détergent dans le but de la libération du matériel génétique.
- Liaison des acides nucléiques aux particules de silice magnétisées.
- Lavages des particules liées à l'ADN de manière à éliminer les autres composants cellulaires.
- Elution des acides nucléiques dans un tampon pouvant être directement ajouté à une PCR standard.

### . II .2.2.3. Génotypage des SNP

L'étude du polymorphisme d'une paire de bases (SNP) représente aujourd'hui un moyen puissant de caractérisation de différents génomes. Vers la fin du XXe siècle, près d'un millier de SNP étaient déjà connus – ce nombre n'était pas suffisant pour couvrir le génome entier. (Cain et al 2006). Le génotypage du SNP rs1421085 T/C a été réalisé par la technologie KASPar. La conception des oligonucléotides a été effectuée par la Société KBiosciences (UK).

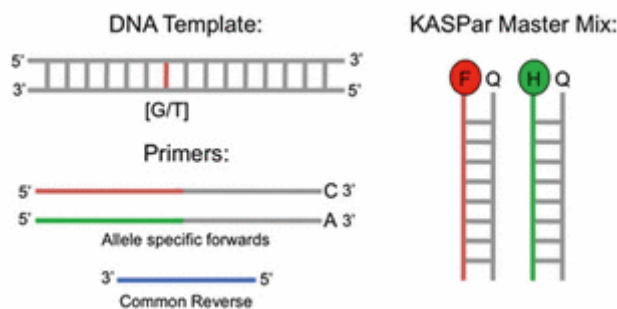
### II .2.2.3.1.Principe de la technologie KASPar (KBiosciences Allele Specific PCR).

La technologie KASPar est une technologie peu coûteuse et rapide utilisée pour le génotypage des SNP en se basant sur une amplification par PCR ( voir annexe 12) capable d'assurer une discrimination entre les deux allèles du SNP (**Figure 23**). Trois oligonucléotides sont utilisés dans KASPar : deux « dits sens » dont les extrémités 3', positionnées au niveau du SNP, et correspondent aux deux allèles du SNP, respectivement, et un oligonucléotide dit « anti-sens » non spécifique (**Figure 24**).



**Figure 23** : Représentation schématique de la technologie KASPar ( Original 2015)

Ainsi, la présence du premier allèle du SNP entraîne la fusion à l'ADN du premier oligonucléotide, permettant le déclenchement de la PCR, tandis que la présence du deuxième allèle entraîne plutôt la fusion du second oligonucléotide, enclenchant donc la PCR. En présence d'un génotype hétérozygote, les deux oligonucléotides fusionnent et la PCR commence. La détection des produits d'amplification est assurée grâce au marquage des deux oligonucléotides « sens » par deux fluorochromes différents, respectivement (généralement les fluorochromes FAM et HEX).



**Figure 24** : composants utilisée dans le génotypage par technologie KASPar

## Matériel et méthodes

### II .2.2.3.2. Protocole de génotypage du SNP rs1421085 par la technologie KASPar.

Le génotypage du SNP rs1421085 par la technologie KASPar a été réalisé en utilisant le mélange réactionnel suivant :

Mix réactionnel	4 $\mu$ L / échantillon d'ADN
Solution des amorces d'amplification	0,11 $\mu$ L / échantillon d'ADN
Solution d'ADN (1,25 ng/ $\mu$ L)	1 $\mu$ L
Eau	QSP 8 $\mu$ L/ échantillon d'ADN

Le mélange réactionnel ainsi que les échantillons d'ADN sont distribués dans les plaques PCR. Ensuite, ils sont placés dans l'automate Light Cycler 480 (Roche) ( voir annexe 13) .

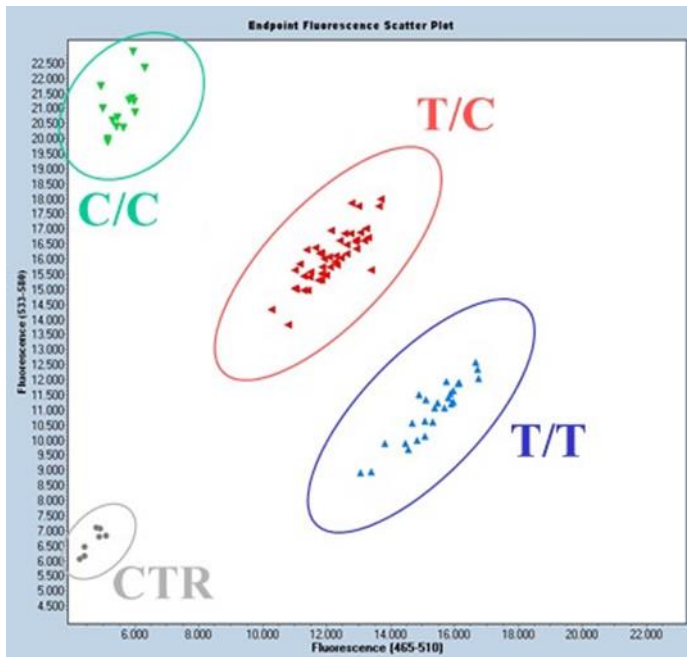
L'amplification de l'ADN a été réalisée en appliquant les cycles illustrés dans le **tableau V**

**Tableau V** : Programme de l'amplification de l'ADN dans le « Light Cycler 480 »

Etapas	Temps et températures	Nombre de cycle
Dénaturation de l'ADN	95°C pendant 15 minutes	1
Première série de cycles d'amplification	94°C pendant 20 secondes puis 61°C avec diminution graduelle de 0,6°C par cycle (température finale atteinte = 55°C)	10
Deuxième série d'amplification	94°C pendant 10 secondes puis 55°C pendant 1 minute	26
Recyclage (pour améliorer la qualité du génotypage)	94°C pendant 20 secondes puis 57°C pendant 1 minute	1
Lecture du signal de fluorescence	37°C pendant 5 minutes	

## Matériel et méthodes

Les données de génotypage sont obtenues sous forme de 3 nuages de points, colorés respectivement en bleu, en vert et en rouge (**Figure 25**). Ainsi, les points de couleur bleue et verte correspondent aux génotypes homozygotes du premier et du second allèle du SNP, respectivement, tandis que ceux en couleur rouge sont ceux du génotype hétérozygote du SNP. Les données de génotypages sont également rapportés dans un tableau qu'on récupère et qui sera intégré au tableau des données clinico-biologiques afin d'effectuer les analyses statistiques nécessaires.



**Figure 25 :** Représentation des données brutes du génotypage du SNP rs1421085 (T/C) par la technologie KASPar

### II .2.2.4.La mesure de l'insulinorésistance par le model HOMA

L'importance de la mesure de l'insulinorésistance pour évaluer le risque cardiovasculaire ou l'effet de programmes d'intervention est maintenant bien établie. Il est donc nécessaire d'avoir des méthodes fiables, reproductibles et si possible simples pour mesurer l'insulinorésistance in vivo. ( Rabasa-Lhoret et Laville 2001).

Parmi les modèles développés pour la mesure de l'insulinorésistance , il existe le model HOMA (Homeostasis Model Assessment). Il a été développé par l'équipe de R. Turner (Matthews et al 1985) à partir de la modélisation mathématique des réponses quantitatives des principaux organes du métabolisme du glucose et s'obtient à l'aide d'une valeur plasmatique d'insuline ou de C-peptide et de glycémie à jeun. (Scheen 2007). Cette méthode

## Matériel et méthodes

---

permet de caractériser, les anomalies de la sensibilité et de la sécrétion insulinaire à partir des concentrations à jeun de glucose et d'insuline.

L'indice de HOMA est calculé selon la formule ; HOMA-IR : (glycémie à jeun (mmol/L)\*insulinémie à jeun (mU/ml))/22.5.

La validité de l'index HOMA est bien établie dans les études épidémiologiques, par exemple l'insulinorésistance estimée par l'index HOMA prédit le développement du diabète de type 2 dans une population à risque (Haffner et al 1996). Au niveau individuel, il est possible de se faire une idée de la part entre le déficit insulinosécrétoire et l'altération de la sensibilité à l'insuline, ce qui peut orienter les choix thérapeutiques (Scheen et al 1994) , (Albareda et al 2000)

### **II .2.2.5.Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel StatView and Abacus 5.0. Les données continues ont été exprimées en moyenne  $\pm$  Err Std. La signification des différences a été établie en utilisant le test non-paramétrique de Wilcoxon. Une différence significative est attestée lorsque  $P(X^2) < 0,05$ . On a utilisé le test non-paramétrique bien que le nombre d'échantillon est supérieur à 30 car que la distribution des valeurs des paramètres biologiques ne présente pas une courbe gaussienne.



Résultats

## Résultats

### III. Résultats

#### III.1. Dosage des principaux paramètres biochimiques

Les valeurs normales des paramètres biochimiques chez un sujet sain sont figurées dans le tableau ci-dessous (**Tableau VI**)

**Tableau VI:** Valeurs normales des paramètres biochimiques

Paramètres	Glu (g/l)	CT (g/l)	TG (g/l)	HDL (U/ml)	LDL (g/l)	INS ( $\mu$ U/ml)
Valeurs de référence	<1.1	<2	0.5<TG<1.5	H $\geq$ 0.40 F $\geq$ 0.50	1.10 - 1.60	<10

Après dosage sur l'appareil COBAS 400 plus « roche », on a obtenu les résultats des paramètres biochimiques essentiels dans le syndrome métabolique. Les moyennes des paramètres clinico-biologiques dans la population génotypé pour rs1421085 sont illustré dans (**Tableau VII**).

**Tableau VII :** Paramètres clinico-biologiques dans la population génotypé pour rs1421085

Paramètre clinico-biologique	Contrôles n = 188	Patients n = 87	P-value
Age (années)	52,9 $\pm$ 1,0	60,3 $\pm$ 1,5	0,0002
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,7 $\pm$ 0,4	30,2 $\pm$ 0,5	0,0162
Tour de taille (cm)	98,5	105,7	0,0002
Glycémie à jeun (g/L)	1,1 $\pm$ 0,0	1,4 $\pm$ 0,0	< 0,0001
Insuline (mU/L)	7,9 $\pm$ 0,9	11,4 $\pm$ 1,0	0,0046
HOMA <sub>IR</sub>	0,38 $\pm$ 0,08	0,77 $\pm$ 0,09	< 0,0001
Triglycéridémie (g/L)	1,15 $\pm$ 0,05	1,64 $\pm$ 0,07	< 0,0001
HDL-cholestérol (U/ml)	0,50 $\pm$ 0,01	0,41 $\pm$ 0,01	< 0,0001
LDL-cholestérol (g/L)	1,21 $\pm$ 0,03	1,19 $\pm$ 0,04	NS

La comparaison des paramètres clinico-biologiques des patients avec des témoins indemnes de toutes pathologie cardiovasculaire et /ou un diabète montre une différence significative avec une valeur P inférieur à 0,05 sauf le LDL cholestérol qui n'est pas significativement différent.



## Résultats

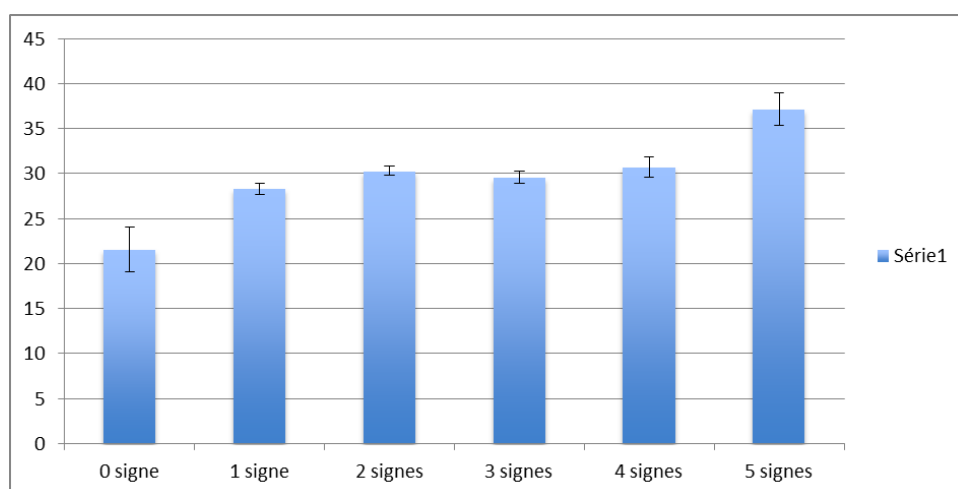
### III.1. 1 .Comparaison entre le nombre de signes du syndrome métabolique et IMC

L'IMC est un paramètre important dans le syndrome métabolique. Leur comparaison avec le nombre de signes du syndrome métabolique montre que l'IMC augmente chez les individus avec l'accumulation des composantes du Smet. Cette augmentation est illustrée dans le **Tableau VIII** et la **Figure 26**.

**Tableau VIII** : Relation entre l'IMC et le nombre de signes du syndrome métabolique

Nombre de signes Smet	IMC
0 signe	21,6±2,5
1 signe	28,3±0,6
2 signes	30,3±0,5
3 signes	29,6±0,7
4 signes	30,7±1,1
5 signes	37,2± 1,8

Ce profil d'augmentation est très significatif sur le plan statistique vu que le test statistique non paramétrique de Wilcoxon montre un  $P < 0,0001$



**Figure 26** : Répartition de l'IMC en fonction du nombre de signes de syndrome métabolique

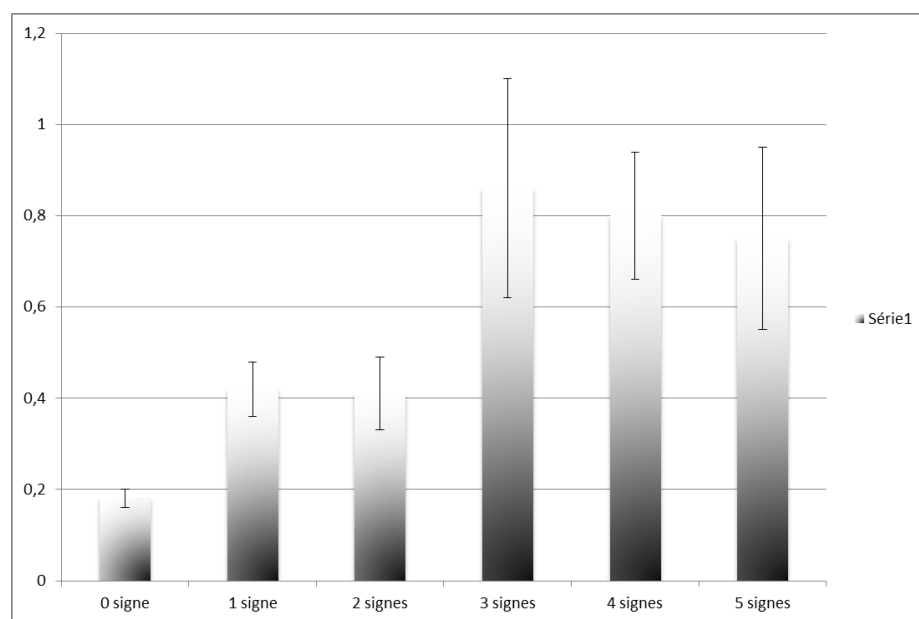
## Résultats

### III .1.2. Comparaison entre le nombre de signes du syndrome métabolique et l'indice de HOMA IR :

La comparaison entre le nombre du signe du syndrome métabolique et la moyenne de l'indice HOMA montre une augmentation de la moyenne de l'indice de HOMA au fur à mesure de l'accumulation du nombre de signe du syndrome métabolique (**Tableau IX, Figure 27**)

**Tableau IX** : Relation entre le nombre de signe du syndrome métabolique et la moyenne HOMA IR

Nombre de signes du SMet	Moyenne HOMA IR	Err Std
0 signe	0,18	0,02
1 signe	0,42	0,06
2 signes	0,41	0,08
3 signes	0,86	0,24
4 signes	0,8	0,14
5 signes	0,75	0,2



**Figure 27** : Répartition de la moyenne de l'indice de HOMA selon le nombre de signes du syndrome métabolique

### III.2.Génotypage du SNP rs1421085 du gène FTO

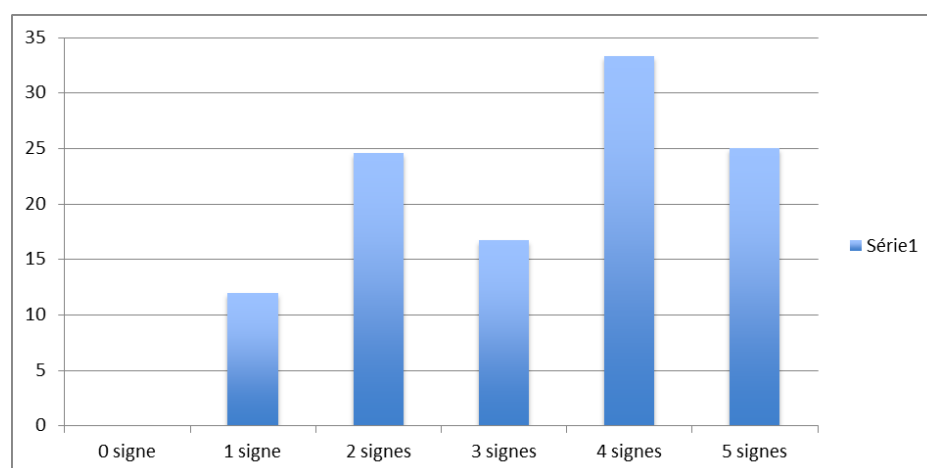
#### III .2. 1. Comparaison entre le nombre de signes du syndrome métaboliques et le nombre de CC FTO rs1421085

La comparaison du nombre de signes du syndrome métabolique et le nombre de CC FTO rs1421085, révèle une tendance de l'augmentation de la proportion de la fréquence du génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO avec l'accumulation des composantes du nombre de composantes du SMet chez l'individu. Cette relation entre le nombre de signes du syndrome métabolique et nombre de CC FTO rs1421085 est présentée dans le tableau X.

**Tableau X :** Relation entre le nombre de signes du syndrome métabolique et nombre de CC FTO rs1421085

Nombre de signes Smet	Nombre de CC FTO rs1421085	Nombre total d'individus	
0 signe	0	4	0
1 signe	8	67	11,9
2 signes	26	106	24,5
3 signes	8	48	16,7
4 signes	6	18	33,3
5 signes	1	4	25

Les individus avec 4 composantes du SMet ont une fréquence du génotype CC de rs1421085 plus importante que celles avec 0, une et 2 composantes.



**Figure 28 :** Répartition du pourcentage du nombre des individus ayant un génotype CC de rs1421085 en fonction du nombre de signes de syndrome métabolique

## Résultats

---

L'analyse statistique ne montre pas de corrélation du génotype CC de rs1421085 avec les différents signes du syndrome métabolique (P-value est supérieur à 0,05). Le tableau ci-dessus (**Tableau XI**) présente les valeurs de P obtenus chez les contrôles et individu avec SMet. Toutefois le génotype CC du FTO montre une tendance de corrélation avec les taux plasmatiques de TG (P = 0,057).

Le test statistique a révélé une absence d'association avec le génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO et le SMet avec OR = 1,01 95%IC [0,58 – 2,07], P = 0,76.

**Tableau XI** : Valeurs de P obtenus chez les contrôles et individu avec SMet

Signes du SMet	P-value chez les contrôles	P-value chez SMet
L'indice de HOMA IR	0,50	0,73
Le tour de taille	0,14	0,40
La glycémie à jeun	0,13	0,19
HDL-c	0,22	0,38



Discussion

### Chapitre IV : Discussion

Les 20 dernières années ont été marquées par l'apparition d'un concept nouveau appelé syndrome métabolique. Cette condition est caractérisée par un ensemble de facteurs de risque de développer une maladie cardiovasculaire et/ou un diabète de type 2. (Alberti et al, 2005, Grundy et al 2005). La population recrutée dans notre étude, nous a permis de prouver que des patients ayant une cardiopathie et / ou un diabète présentent au moins 3 sur 5 composantes du syndrome métabolique. La comparaison des paramètres clinico-biologiques des patients avec des témoins indemnes de toutes pathologie cardiovasculaire et /ou un diabète montre une différence significative avec une valeur P inférieur à 0,05 sauf le LDL cholestérol qui n'est pas significativement différent. Nos résultats montrent une similitude avec des résultats trouvés dans l'étude d'une équipe Thaïlandaise pour certains paramètres clinico-biologiques (comme Age, IMC, Tour de taille, Insuline, Indice de HOMA et HDL-C) dont ils présentent une différence significative ( $P < 0,05$ ) et un LDL-C significativement similaire dont la valeur P est supérieure à 0,05 (Wanida et al 2014). Par contre, en comparant avec d'autres études comme l'étude d'une population issue du Sud de la France, certains paramètres clinico-biologiques (tels que HDL-C, TG, GLU, âge ...) ne montrent pas une grande divergence ; sauf pour le LDL-C qui présente une différence significative dans cette étude et qui ne la présente pas dans la nôtre. (Attaoua et al 2009)

Depuis 2007, l'association du gène FTO à l'obésité et au syndrome métabolique a été mise en évidence par les données GWAS (Legry, 2009). Plusieurs SNPs situés dans le premier intron du gène FTO, en particulier le rs1421085, sont associés à une augmentation du risque de DT2 de 25 à 50% dans les études GWAS. Cependant l'association entre ces FTO, SNP et DT2 a disparu après ajustement pour l'IMC, ce qui suggère que ces SNP ont été effectivement associées à l'IMC, avec une augmentation du poids comme étant un facteur de risque de diabète de type 2. (Frayling et al. 2007). La confirmation de cette association avec l'IMC a été reproduite dans 13 cohortes indépendantes, englobant les adultes et les enfants de plusieurs populations européennes (Dina et al, 2007; Scuteri et al, 2007; Peeters et al, 2008; Attaoua et al, 2009; Gonzalez -Sanchez et al, 2009; Jonsson et al, 2009, Albuquerque et al, 2013.), ainsi que les populations de l'Asie (Cha et al, 2008; Chang et al, 2008; Hotta et al, 2008; Tan et al, 2008; Chibo et al, 2013.), et ascendances africaines (Grant et al, 2008; Hennig et al, 2009; Adeyemo et al, 2010; Bollepalli et al, 2010; Keebler et al, 2010). Les individus homozygotes pour l'allèle à risque pèsent en moyenne 3 kg de plus que les individus homozygotes pour l'allèle fréquent (Scuteri et al. 2007; Frayling

## Discussion

---

et al. 2007; Dina et al. 2007). Dans notre étude sur une population algérienne, on a confirmé cette association dont la comparaison du l'IMC avec le nombre de signes du syndrome métabolique montre que l'IMC augmente chez les individus avec l'accumulation des composantes du Smet , cette augmentation est significative sur le plan statistique vu que le test statistique non paramétrique de Wilcoxon montre un  $P < 0,0001$ .

D'autres études n'ont montré aucune différence significative entre le génotype et l'IMC ou l'obésité dans des populations : japonaise (Horikoshi et al., 2007), chinoise (Li et al., 2008), indienne (Chauhan et al., 2011) , Sud-Africaine (Harbron et al., 2014), malgache (Apal Sammy et al., 2012) et océanienne (Ohashi et al., 2007).

Le travail présent montre une relation directe entre la proportion de la fréquence du génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO et l'accumulation du nombre de composantes du SMet chez l'individu. La plupart des études publiées dans la région méditerranéenne indiquent la corrélation entre le nombre de composantes du Smet et le génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO.

Les prévalences de la résistance à l'insuline selon le nombre de composantes du syndrome métabolique étaient également proportionnelles : de zéro jusqu'à cinq critères pour le syndrome métabolique ; nos résultats corroborent avec l'étude de l'équipe du Sud de la France (Attaoua et al 2009). Par contre, cette équipe a trouvé une corrélation significative entre le génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO et l'indice de HOMA<sub>IR</sub> avec un P-value qui est égal à 0,009 alors que notre population ne présente pas cette corrélation dont la valeur P chez les contrôles qui est égale à 0,50 et chez les SMet qui est égale à 0,73.

Notre travail a révélé une absence de corrélation entre génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO et le tour de taille où le P-value est égal à 0,14 chez les contrôles et 0,40 chez les patients. Par contre, dans l'étude de l'équipe Thaïlandaise le tour de taille était en corrélation avec génotype CC du SNP rs1421085 dont le P-value est égal à 0,020. (Wanida 2014).

Pour le HDL-C et glycémie à jeun, nous n'avons pas trouvé une corrélation significative avec le génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO dont leurs valeur P est supérieur à 0,05. Alors que les triglycérides montre une tendance de corrélation avec le génotype CC du SNP rs1421085 ( $P = 0,057$ ).

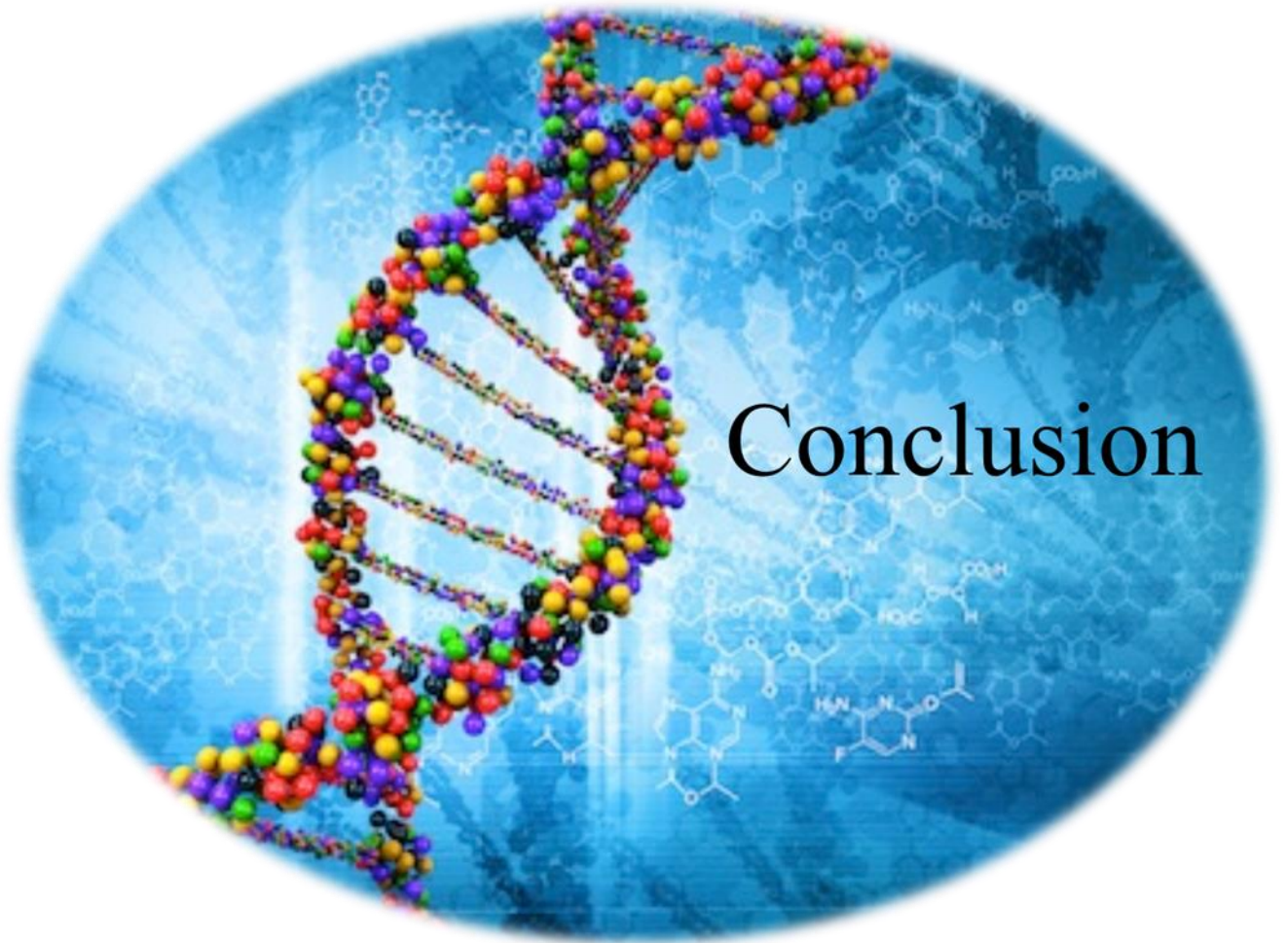
Une association significative a été obtenue pour le génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO dans SMet dans l'étude de l'équipe du Dr Attaoua dans une population du Sud de la

## Discussion

---

France avec OR 3,1 95% IC et P=0,032, (Attaoua et al 2009) , elle a été également observée dans l'étude Thaïlandaise avec OR 2,82 95% IC et P= 0,020 .Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé d'association avec le génotype CC du SNP rs1421085 du gène FTO et le SMet avec OR = 1,01 95%IC [0,58 – 2,07], P = 0,76. Cela peut être dû au nombre réduit d'échantillons étudiés pour valider ou infirmer nos résultats pour l'association du génotype rs 1421085 au syndrome métabolique .Il faudrait donc prendre un nombre plus important de patients et de contrôles .Aussi, nous avons intérêt à étudier l'association d'autres variants des SNPs du gène FTO au syndrome métabolique dans la population algérienne.





Conclusion

# Conclusion

Le Syndrome métabolique est prévalent à l'échelle mondiale (25 %) et constitue un problème de santé publique majeur. Il est associé à un risque accru de diabète et de cardiopathie athérosclérose.

Bien que la pathophysiologie associant les composantes de ce syndrome ne soit pas bien comprise, elle est fortement associée à la présence d'obésité abdominale.

Les interventions modifiant les habitudes de vie sont les mesures primordiales à prendre pour le traitement de cette affection.

Plusieurs études de recherche notamment génétiques sont en cours et vont certainement permettre de mieux comprendre ce syndrome et améliorer sa prévention.

Notre étude génétique s'intéresse au génotypage du SNP rs1421085 du gène FTO dans une population algérienne. L'échantillonnage comporte 87 individus avec SMet et 188 contrôles.

L'analyse des paramètres clinico-biologiques montre que les individus avec SMet sont plus âgés que les contrôles, et présentent un IMC, une glycémie à jeun, une insulïnémie à jeun, des taux plasmatiques de triglycérides et de HDL-cholestérol et de LDL-cholestérol plus importants que les individus contrôles.

*La comparaison* entre l'IMC et le nombre de signes du syndrome métabolique, *a montré que* l'IMC augmente chez les individus au prorata de l'accumulation des composantes du SMet. Ce profil d'augmentation est significatif sur le plan statistique : le test statistique non paramétrique de Wilcoxon montre un  $P < 0,0001$ .

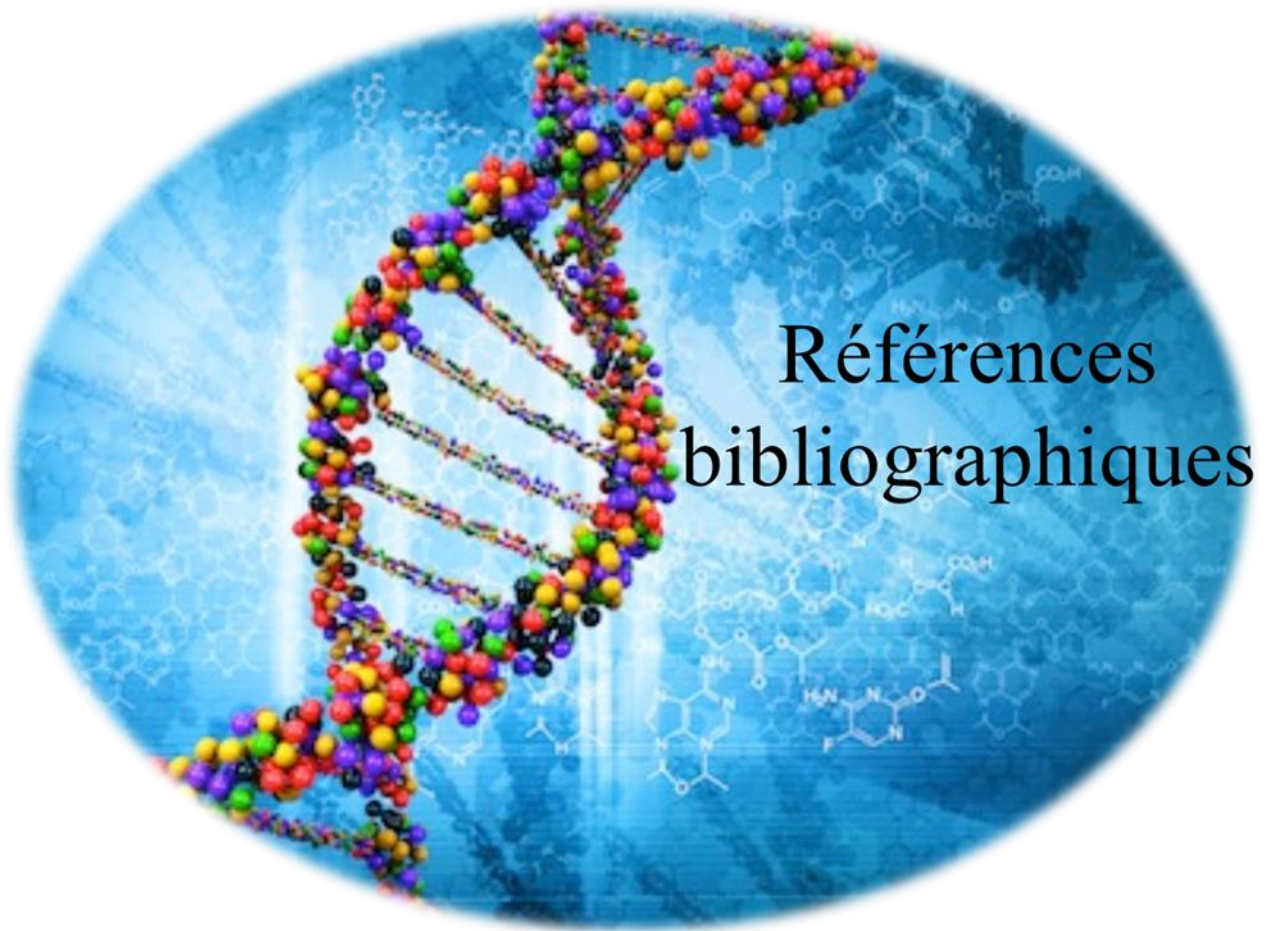
Outre cela, la comparaison du nombre de signes avec le nombre de CC FTO rs1421085 nous montre qu'il y a une tendance à un dosage génique : l'augmentation de la proportion de la fréquence du génotype CC du SNP rs1421085 avec l'accumulation du nombre de composantes du SMet chez l'individu. On peut conclure aussi que les individus avec quatre composantes du SMet ont une fréquence du génotype CC de rs1421085 plus importante que celles avec zero, une et deux composantes.

Une étude plus généralisée, à la recherche du génotype CC de SNP rs1421085 du gène FTO dans la population algérienne permettrait de mesurer la contribution de la génétique dans la survenue du syndrome métabolique et de mieux comprendre sa physiopathologie. Le but final

## Conclusion

---

de cette compréhension est la mise en place d'une prévention adaptée ainsi qu'une prise en charge précoce des populations à risque.



Références  
bibliographiques

## Références bibliographiques

---

### Références bibliographiques :

- Accili D. (2004). Lilly lecture: the struggle for mastery in insulin action: from triumvirate to republic. *Diabetes*. 53: 1633-1642.
- Adeyemo, A., Chen, G., Zhou, J., Shriner, D., Doumatey, A., Huang, H., and Rotimi, C. (2010). FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans. *Diabetes* 59, 1549–1554.
- Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*, 2000, 43, 1507-1511.
- Alberti KG, Zimmet PZ. (1998) .Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.*;15:539-553.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. (2005).The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 366:1059-62.
- Alberti,K.G., Zimmet,P., Shaw,J. (2006) . Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet.Med.* 23:469-480.
- Alberti,K.G., Eckel,R.H., Grundy,S.M., Zimmet,P.Z., Cleeman,J.I. et coll. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, , 120:1640-1645.
- Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L (2013) Association of FTO Polymorphisms with Obesity and Obesity-Related Outcomes in Portuguese Children. *PLoS ONE* 8(1): e54370. doi:10.1371/journal.pone.0054370
- Agrawal N, Frederick M, Pickering C, Bettegowda C, Chang K, Li R, et al. (2011) Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science*. 333:1154-7 PMID 21798897
- Andreeli F. (2012). Métabolisme des glucides et méthodes d'exploration chez l'homme .*EMC-Endocrinologie-Nutrition* ; 9(4):1-13 ( article 10-361-A-10)
- Anonyme 1
- Anonyme 2

## Références bibliographiques

---

- Anonyme 3
- Anonyme 4
- Ansari A, Talat N, Jamil B, Hasan Z, Razzaki T, Dawood G, et al. (2009). Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients. PLoS ONE. 4:e4778 PMID 19274101
- Attaoua, R., Ait El Mkaïdem, S., Lautier, C., Kaouache, S., Renard, E., Brun, J. F., Fedou, C., Gris, J. C., Bringer, J., and Grigorescu, F. (2009). Association of the FTO gene with obesity and the metabolic syndrome is independent of the IRS-2 gene in the female population of Southern France. *Diabetes Metab.* 35, 476–483.
- Atek (2008) Institut National de Santé publique (INSP). Le risque vasculaire du syndrome métabolique : de l'actualité à la réalité, 2ème congrès de la société Algérienne de Médecine Vasculaire. Alger 1 et 2 Mars 2008
- Audigié Claude , Gérard Dupont, François Zonszai Doin, Principes des méthodes d'analyse biochimique, Volume 2. 1 janv. 1992.
- Balkau B, Charles MA. (1999) . Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.*;16:442-3.
- Beck H, Semisch M, Culmsee C, Plesnila N, Hatzopoulos A. (2008). Egr-1 regulates expression of the glial scar component phosphacan in astrocytes after experimental stroke. *Am J Pathol.* 173:77-92
- Benaraba Rachida. (2007). Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique : étude expérimentale des effets protecteurs de microconstituants nutritionnels (Polyphénols du thé et de la cannelle et chrome III) . Thèse de doctorat d'université en Environnement et Santé. Université de Joseph-Fourier - Grenoble I, France
- Berrouiguet A Yahia et al. (2009) .Enquête sur la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie) .*Médecine des maladies Métaboliques* Vol 3, N°3 – mai-juin. pp.313-319.
- Bollepalli, S., Dolan, L. M., Deka, R., and Martin, L. J. (2010). Association of FTO gene variants with adiposity in African-American adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 18, 1959–1963.

## Références bibliographiques

---

- Broberg K, Huynh E, Schläwicke Engström K, Bjork J, Albin M, Ingvar C, et al. **(2009)**. Association between polymorphisms in RMI1, TOP3A, and BLM and risk of cancer, a case-control study. *BMC Cancer*. 9:140 PMID 19432957
- Brown MS, Goldstein JL. **(1986)**. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 232: 34-47.
- Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA et al. **(1997)**. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia*.; 40 : 1341-1349.
- Bosello O, Zamboni M. **(2000)** .Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev.*; 1:47-56
- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol.Metab Clin North Am*. 2004; 33: 351-75, table.
- Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. **(1996)**.Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 45: 633-638.
- Cha, S. W., Choi, S. M., Kim, K. S., Park, B. L., Kim, J. R., Kim, J. Y., and Shin, H. D. **(2008)**. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. *Obesity (Silver Spring)* 16, 2187–2189.
- Chang, Y. C., Liu, P. H., Lee, W. J., Chang, T. J., Jiang, Y. D., Li, H. Y., Kuo, S. S., Lee, K. C., and Chuang, L. M. **(2008)**. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes* 57, 2245–2252.
- Chibane A et al. **(2011)**. Prévalence du syndrome métabolique chez la femme dans une banlieue algéroise. *Diabetes & Metabolism Volume 37, Issue 1, Supplement 1* March 2011, pages A58
- Chibo Liu, Sihua Mou, Yangqun Cai **.(2013)**. FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: a Systematic Review and Meta-Analysis. Department of Clinical Laboratory, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou, Zhejiang, China
- Comuzzie.A.G ,Higgins.P.B ,Voruganti.S ,Cole,S. **(2010)** .Cutting the fat:the genetic dissection of body weight.*Prog.Mol.Biol.Transl.Sci.*, ,94:197-212.

## Références bibliographiques

---

- Cornier, M.A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C, Steig, A.J. Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. **(2008)** The metabolic syndrome. *Endocr.Rev.* 29:777-822.
- Cowley AW, Jr. **(1992)**. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.*; 72: 231-300
- Dallongeville J, Cottel D, Ferrieres J, Arveiler D, Bingham A et al. (2005). Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care.*; 28: 409-415.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. **(1991)**. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.*;14:173-194
- Del Prato, S. **(1999)**. Measurement of insulin resistance in vivo. *Drugs* 58 Suppl 1, 3-6, discussion 75-82.
- De Onis, M., Blossner, M., Borghi, E. **(2010)**. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am.J.Clin.Nutr.*, 92:1257-1264.
- Després, J.P., Lemieux, L, Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P. et coll. **(2008)** Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* , 28:1039-1049.
- Diaz, M.N., Frei, B., Vita, J.A., Keaney, J.F., Jr. **(1997)**. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N.Engl.J.Med.* 337:408-416.
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M., Kiess, W., Vatin, V., Lecoœur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., Le Stunff, C., Bougnères, P., Kovacs, P., Marre, M., Balkau, B., Cauchi, S., Chèvre, J. C., and Froguel, P. **(2007)**. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat. Genet.* 39, 724–726.
- Doria A, Abumrad NA. **(2008)** .Genome-wide associations and metabolic disease: the big revolution. *Curr.Opin.Clin Nutr Metab Care.*; 11: 363-365.
- Duncan T, Trewick SC, Koivisto P, Bates PA, Lindahl T et al. **(2002)** . Reversal of DNA alkylation damage by two human dioxygenases. *Proc.Natl Acad.Sci U.S.A.* 99: 16660-16665.
- Evans, J.L., Maddux, B.A. and Goldfine, I.D. **(2005)**. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid. Redox Signal* 7:1040-1052.



## Références bibliographiques

---

- Freeland ES (2004) .Role of critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome : implications for controlling dietary carbohydrates : a review . Nutrition & Metabolism , 1 :12
- Ford.E.S., Li,C, Zhao,G. (2010).Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. J.Diabetes, 2:180-193.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM et al. (2007) . A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science , 316: 889-894.
- Gami AS1, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. Jan 30;49(4):403-14
- Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V et al. (2007) .The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. Science. 318: 1469-1472.
- Gerstein HC. , Dinneen SF1 . (1997). The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med. Jul 14;157(13):1413-8.
- Gibson Greg,Spencer V. Muse. (2004), Précis de génomique, édition de boeck , 1ère édition
- Giles S. H. Yeo and Man-Ka Marcella Cheung.(2011). FTO biology and obesity: why do a billion of us weigh 3 kg more?. February , Vol 2,Article 4 ,Metabolic Research Labs, Institute of Metabolic Science, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, UK
- González-Sánchez, J. L., Zabena, C., Martínez-Larrad, M. T., Martínez-Calatrava, M. J., Pérez-Barba, M., and Serrano-Ríos, M. (2009). Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity in an adult population from Spain. Clin. Endocrinol. (Oxf) 70, 390–393.
- Grant, S. F., Li, M., Bradfield, J. P., Kim, C. E., Annaiah, K., Santa, E., Glessner, J. T., Casalunovo, T., Frackelton, E. C., Otieno, F. G., Shaner, J. L., Smith, R. M., Imielinski, M., Eckert, A. W., Chiavacci, R. M., Berkowitz, R. I., and Hakonarson, H. (2008). Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. PLoS ONE 3, e1746. doi: 10.1371/journal.pone.0001746

## Références bibliographiques

---

- Griffiths Sean B, Anthony JF, Carroll, Susan Wessler, Richard C, Lewontin . **(2010)** Introduction à l'analyse génétique, édition de boeck , 5ème ed
- Greg Gibson, Spencer V. Muse . (2004). Précis de génomique, édition de boeck , 1ère édition
- Groop L, Orho-Melander M. **(2001)** .The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med.*;250:105-120.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ;. **(2004)**. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Jul 13;110(2):227-39
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. **(2005)**. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 112:2735-52.
- Grundy, S.M. **(2008)**. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 28:629-636.
- Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. **(1972)**. Circulation: overall regulation. *Annu. Rev Physiol.*; 34: 13-46.
- Guyton AC. **(1991)**. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science.*; 252:1813-1816.
- Hajjar I, Kotchen TA. (2003). Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA.*; 290: 199-206.
- Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico city diabetes study. *Diabetes Care*, 1996, 19, 1138-1141.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. **(1995)**. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ.* 311: 1401-1405.
- Hennig, B. J., Fulford, A. J., Sirugo, G., Rayco-Solon, P., Hattersley, A. T., Frayling, T. M., and Prentice, A. M. **(2009)**. FTO gene variation and measures of body mass in an African population. *BMC Med. Genet.* 10, 21. doi: 10.1186/1471-2350-10-21

## Références bibliographiques

---

- Hotta, K., Nakata, Y., Matsuo, T., Kamohara, S., Kotani, K., Komatsu, R., Itoh, N., Mineo, I., Wada, J., Masuzaki, H., Yoneda, M., Nakajima, A., Miyazaki, S., Tokunaga, K., Kawamoto, M., Funahashi, T., Hamaguchi, K., Yamada, K., Hanafusa, T., Oikawa, S., Yoshimatsu, H., Nakao K., Sakata, T., Matsuzawa, Y., Tanaka, K., Kamatani, N., and Nakamura, Y. (2008). Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J. Hum. Genet.* 53, 546–553.
- Ifremer (2006) .Fiche interne méthode de laboratoires : "extraction /purification de l'ADN par la méthode phénol /chloroforme/isoamyle" BM-EX 1.0-16 février
- Incardona JP, Roelink H. (2000).The role of cholesterol in Shh signaling and teratogen-induced holoprosencephaly. *Cell Mol Life Sci.* 57: 1709-1719.
- Jack J. , Pasternak.( 2003). Génétique moléculaire humaine: Une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. De Boeck Supérieur
- Jonsson, A., and Franks, P. W. (2009). Obesity, FTO gene variant, and energy intake in children. *N. Engl. J. Med.* 360, 1571–1572; author reply 1572.
- Kahn CR. (1994). Insulin action, diabetogenes , and the cause of type II diabetes. *Diabetes ;* 43 : 1066-84
- Kannan T, Musatovova O, Gowda P, Baseman J. (2008) .Characterization of a unique ClpB protein of *Mycoplasma pneumoniae* and its impact on growth. *Infect Immun.* 76:5082-92 PMID 18779336
- Karaca M., Magnan C. (2013). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. *EMC - Endocrinologie-Nutrition;10(2):1-17 (Article 10-362-E-10).*
- Kaplan LA. (1989). *Glucose In: Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company.; 850-856.
- Kaplan NM. (1989) .The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia,. *Arch Intern Med.*;149:1514-1520.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK et al.(2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.*; 365: 217-223.
- Keebler, M. E., Deo, R. C., Surti, A., Konieczkowski, D., Guiducci, C., Burt, N., Buxbaum, S. G., Sarpong, D. F., Steffes, M. W., Wilson, J. G., Taylor, H. A., and Kathiresan, S. (2010). Fine-mapping in African Americans of 8 recently discovered genetic loci for plasma lipids: the Jackson Heart Study. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 3, 358–364.

## Références bibliographiques

---

- Kylin, E. (1923). Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin.; 44: 105-127.
- Lameira D., Lejeune S., Mourad J.J. (2008) . Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques. Annales de dermatologie 135, supplément 4 ; S249-S253
- LAVILLE M. R. RABASA-LHORET .(2001).Mesurer l'insulinosensibilité en pratique clinique , , Diabetes & Metabolism Vol 27, N° 2 - avril p. 201).
- Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. (2008).Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. J Clin Epidemiol.; 61:646-653.
- Legry Vanessa. (2009) .Recherche de déterminants génétiques des phénotypes associés au syndrome métabolique en population. Thèse de doctorat d'université en Sciences de la Vie et de la Santé. Université du Droit et de la Santé - Lille II,France
- Leiter LA. (2006). From hyperglycemia to the risk of cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med.;7 Suppl 2:S3-S9.
- Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen H, et al. (2011). MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. Science. 334:252-5 PMID 21868628
- Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Jr., Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ et al. (1998) Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA. 279: 669-674.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia, , 28, 412-419.
- Mekideche FZ, Malek R , DESM , Avril (2013)
- Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A et al. (1985). Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. J Clin Invest.; 75: 809-817.
- Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R et al. (1995) .Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 15:1819-1828.
- NCEP, (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Jama.;285:2486-97.

## Références bibliographiques

---

- Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. (1985). The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. Oct;34(10):1055-8.
- OMS consultation. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, non-communicable disease surveillance. Technical report NCS/99-2. W.H.O Geneva.
- OMS (1999) . Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1 : Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World health organizaion, Department of noncommunicable disease surveillance; Geneva.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR et al. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern.Med.*; 163: 427-436.
- Peters T, Ausmeier K, Ruther U. (1999) Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm.Genome*. 10: 983-986.
- Peeters, A., Beckers, S., Verrijken, A., Roevens, P., Peeters, P., Van Gaal, L., and Van Hul, W. (2008). Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. *Mol. Genet. Metab*. 93, 481–484
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C et al. (1994) Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.*; 73: 460-468.
- Reaven GM. (1988) Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37: 1595-1607.
- Riediger.N.D., Ian Clara. (2011). Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ.*, 183:E1127-E1134.
- Rizzo,M., Berneis,K. (2006). Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM*. 99:1-14.
- Ross,R. (1999) . Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N.Engl.J.Med.*, 340:115-126.

## Références bibliographiques

---

- Samara Anastasia. (2008). Etude des adipokines en relation avec le syndrome métabolique et l'inflammation. Thèse de doctorat d'université en Biologie Santé Environnement. UNIVERSITE NANCY POINCARE – NANCY 1. France
- Sandy Primrose, Richard Twyman, Robert W. Old . (2004) .Principes de génie génétique, édition de boeck , 1ère édition
- Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. (1996). Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism.*;45:699-706.
- Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W. M., Uda, M., Albai, G., Strait, J., Najjar, S., Nagaraja, R., Orrú, M., Usala, G., Dei, M., Lai, S., Maschio, A., Busonero, F., Mulas, A., Ehret, G. B., Fink, A. A., Weder, A. B., Cooper, R. S., Galan, P., Chakravarti, A., Schlessinger, D., Cao, A., Lakatta, E., and Abecasis, G. R. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity - related traits. *PLoS Genet.* 3, e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y et al. (2007) .A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science.* 316: 1341-1345.
- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G et al. (2007) .Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS.Genet.* 3: e115.
- Scheen A, Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ. How to measure insulin action in vivo . *Diabetes-Metabolism Reviews*, 1994, 10, 151-188.
- Scheen AJ. Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. *Thérapie* 2007;62:311-8.)
- Scherag A, et al. (2010) .Two New Loci for Body-Weight Regulation Identified in a Joint Analysis of Genome-Wide Association Studies for Early-Onset Extreme Obesity in French and German Study Groups. *PLoS Genet.*; 6:e1000916. [PubMed: 20421936]
- Shibata Y, Kumar P, Layer R, Willcox S, Gagan J, Griffith J, et al. (2012). Extrachromosomal microDNAs and chromosomal microdeletions in normal tissues. *Science.*;336:82-6 PMID 22403181

## Références bibliographiques

---

- Simmons G, Glynn S, Komaroff A, Mikovits J, Tobler L, Hackett J, et al. (2011). Failure to confirm XMRV/MLVs in the blood of patients with chronic fatigue syndrome: a multi-laboratory study. *Science*. 334:814-7
- St Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. (2004). Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*. 27: 2222-2228
- Stratigopoulos, G., Leduc, C. A., Cremona, M. L., Chung, W. K., and Leibel, R. L. (2011). Cut-like homeobox 1 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (RPGRIP1L) genes and coordinates leptin receptor signaling. *J. Biol. Chem*. 286, 2155–2170.
- Stocker R, Keaney JF, Jr. (2005) . New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost*. 3:1825-1834
- Stumvoll M , Goldstein BJ , van Haeften TW .(2005) . Type 2 diabetes:principles of pathogenesis and therapy . *Lancet* ; 365:1333-46
- Teran-Garcia M, Bouchard C. (2007). Genetics of the metabolic syndrome. *Appl.Physiol Nutr Metab*. 32: 89-114.
- Tan, J. T., Dorajoo, R., Seielstad, M., Sim, X. L., Ong, R. T., Chia, K. S., Wong, T. Y., Saw, S. M., Chew, S. K., Aung, T., and Tai, E. S. (2008). FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. *Diabetes* 57, 2851–2857.
- Tietz N.W., (1990) *Clinical Guide to Laboratory Tests, Second Edition* W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA 554-556.
- Vague J. (1956). The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.*; 4: 20-34.
- Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA et al. (2001) Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study.*Diabetologia*. 44: 312-319.
- Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K et al. (2003) Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1999-.
- Wanida Chuenta a, Benjaluck Phonrat b, Anchalee Tungtrongchitr c, Chanin Limwongse d, Nalinee Chongviriyaphan e, Jeerunda Santiprabhob f, □, Rungsun

## Références bibliographiques

---

Tungtrongchitra A. (2014). Common variations in the FTO gene and obesity in Thais: A family-based study. Department of Tropical Nutrition and Food Science, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand

- Wang, D. G, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, Ghandour G, Perkins N, Winchester E, Spencer J, Kruglyak L, Stein L, Hsie L, Topaloglou T, Hubbell E, Robinson E, Mittmann M, Morris MS, Shen N, Kilburn D, Rioux J, Nusbaum C, Rozen S, Hudson TJ, Lipshutz R, Chee M, Lander ES. (1998). Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280, 1077–1082
- Wang, Y.C, McPherson, K., Marsh, T., Gortmaker, S.L., Brown, M. (2011). Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*, 378:815-825.
- Wagner D, Wang I, Reddien P. (2011). Clonogenic neoblasts are pluripotent adult stem cells that underlie planarian regeneration. *Science*.;332:811-6 PMID 21566185
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. (1995). Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *Jama*. 273:461-465
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. (1999). Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. 159:1104-9.
- Yoshikawa H, Dogruman-Ai F, Dogruman-Ai F, Turk S, Kustimur S, Balaban N, et al. (2011). Evaluation of DNA extraction kits for molecular diagnosis of human *Blastocystis* subtypes from fecal samples. *Parasitol Res*. 109:1045-50
- Zaamouche. A, Kitouni. Y, Lakhel. A, Bentlatreche. Z, Mehdioui. H, Roula. D. (2009). Syndrome métabolique : prévalence, et caractéristiques cliniques et biologiques chez l'adulte à Constantine.

### Sites d'internet :

- <http://www.passeportsante.net/>
- <http://www.audreymichel.fr/2013/05/01/evolution-imc>
- <http://blog.rue-du-bien-etre.com/calculer-taux-de-masse-grasse-en-seche/>



## Références bibliographiques

---



# Annexes

## Annexes

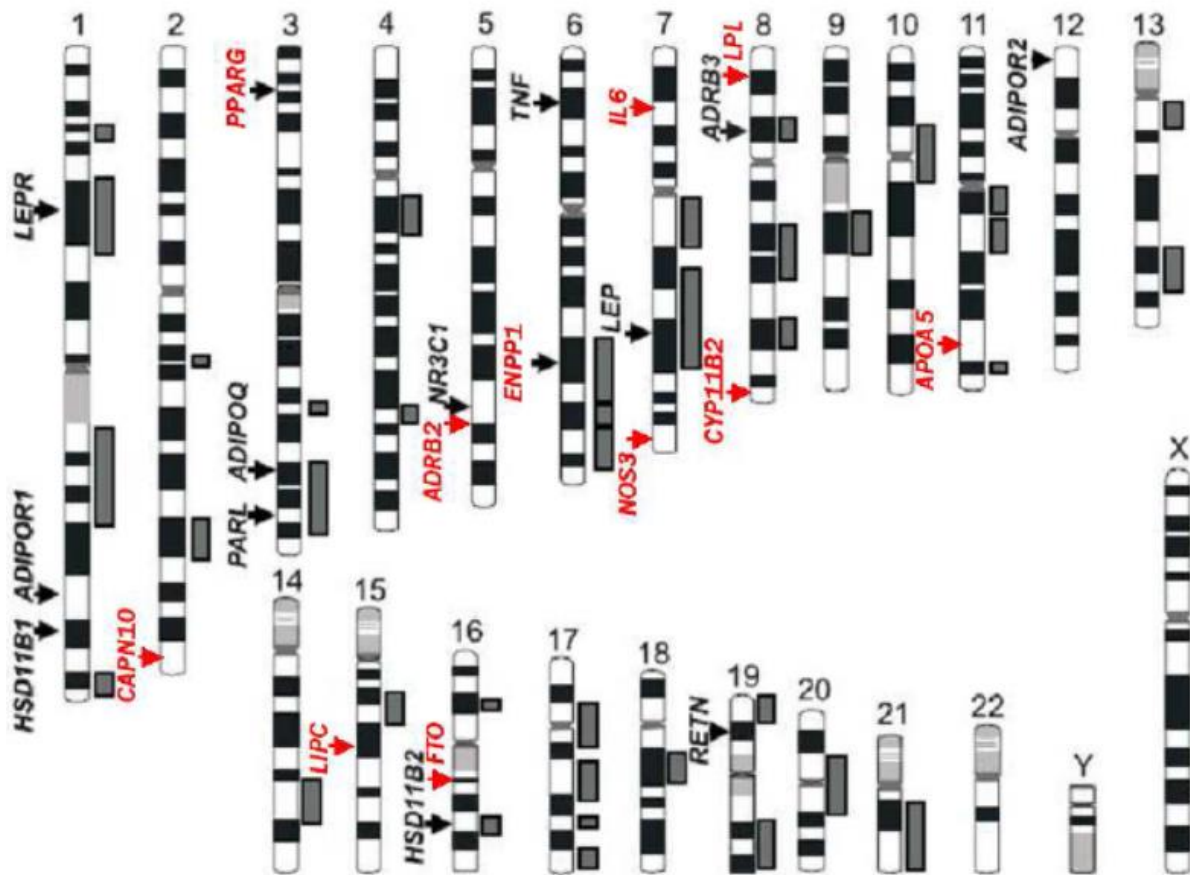
---

**Annexe 1** : Classification de la pression artérielle chez les sujets de plus de 18 ans (valeurs en mm Hg)

<b>Appréciation</b>	<b>Tension systolique</b>	<b>Tension diastolique</b>
Optimale	< 120	< 80
Normale	120-129	80-84
Normale haute	130-139	85-89
Hypertension légère	140-159	90-99
Hypertension modérée	160-179	100-109
Hypertension sévère	180-209	110-119
Hypertension très sévère	> 209	> 119

## Annexes

**Annexe 2 :** Localisation de gènes et de régions chromosomiques associés au syndrome métabolique (adapté de Teran-Garcia et al. 2007).



## Annexes

---

**Annexe 3 :** Les critères d'inclusion des patients selon la définition consensus du syndrome métabolique en 2009

	<b>IDF/AHA/ NHLBI (2009)</b>
	3 des 5 critères suivants
<b>Tour de taille élevé</b>	seuils ethno-centrés, reprenant les seuils IDF 2005 pour les non-européens et laissant le choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour ceux d'origine européenne
<b>TG élevés</b>	> 1,5 g/L ou traitement
<b>HDLc bas</b>	< 0,40 g/L: hommes < 0,50 g/L: femmes
<b>PA élevées</b>	PAS $\geq$ 130 mm Hg et/ou PAD $\geq$ 85 mm Hg ou traitement
<b>Glycémie à jeun élevée</b>	$\geq$ 1,0 g/L ou traitement

## Annexes

### Annexe 4 : Les données phénotypiques des patients.

Patients	Age	Poids	Taille	T.Taille (cm)	IMC	Sexe
P1	78	77.5	1.53	116	33.10	F
P2	64	79	1.59	113	31.24	F
P3	68	66	1.47	107	30.54	F
P4	70	86.6	1.54	119	36.51	F
P5	44	90	1.71	109	30.77	H
P6	55	86	1.53	118	36.75	F
P7	71	94	1.49	122	42.34	F
P8	45	78	1.68	100	27.65	F
P9	40	89	1.66	129	32.36	F
P10	78	82	1.57	116	33.33	F
P11	68	66	1.57	106	26.82	F
P12	46	67	1.75	96	21.89	F
P13	83	56	1.48	90	25.68	F
P14	64	68	1.65	105	25	H
P15	65	97	1.51	128	42.54	F
P16	45	101	1.53	127	43.16	F
P17	47	86	1.60	118	33.59	F
P18	65	80	1.68	102	28.36	H
P19	39	76	1.53	93	32.47	F
P20	58	88	1.70	104	30.50	H
P21	58	90	1.72	109	30.5	H
P22	43	68	1.53	94	29.05	F
P23	58	78	1.84	98	23.07	H
P24	64	79	1.82	79	23.86	H
P25	55	86	1.56	118	35.39	F
P26	55	93	1.92	108	25.27	H
P27	58	78	1.55	102	32.5	F
P28	62	69.5	1.68	88	24.64	H
P29	48	82	1.80	94	25.30	H
P30	86	72.4	1.48	109	33.05	F
P31	66	98	1.70	107	33.91	H
P32	60	86	1.73	106	26.76	H
P33	60	114	1.66	121	41.45	F
P34	78	71	1.52	105	30.37	F
P35	69	66.3	1.62	109	25.30	F
P36	62	73	1.49	110	32.88	F
P37	73	63.5	1.64	88	23.69	H
P38	47	64.5	1.53	96	27.56	F
P39	52	62	1.53	95	26.49	F
P40	54	70	1.70	106	24.22	H
P41	79	83	1.73	100	27.75	H
P42	57	98	1.78	124	31.01	H
P43	38	65	1.55	100	27.08	F
P44	52	75	1.66	110	27.27	F
P45	67	103	1.71	119	35.27	H
P46	59	66	1.68	94	23.40	H
P47	68	61	1.49	102	27.47	F
P48	47	66	1.61	96	25.48	F
P49	61	87	1.78	98	27.53	H
P50	57	78.5	1.80	94	24.22	H
P51	59	75	1.65	100	27.57	H
P52	51	101	1.70	114	34.94	F
P53	66	78	1.73	102	26,1	F

## Annexes

---

P54	71	64	152	100	27,7	F
P55	74	86	174	109	28,47	M
P56	28	112	185	114	32,7	M
P57	22	74	165	93	27,2	F
P58	68	85	186	95	24,63	F
P59	36	82	171	95	28,08	F
P60	52	72	160	100	28,12	M
P61	68	101	165	123	37,13	M
P62	54	114	181	117	34,86	F
P63	57	65	155	98	27	F
P64	60	83	155	103	45	F
P65	69	80	174	95	27	M
P66	60	65	157	105	26	F
P67	57	88	172	102	30	M
P68	49	77	160	98	29	F
P69	53	89	180	110	28	M
P70	48	84	169	123	29	F
P71	64	65	148	110	30	F
P72	62	73	152	102	31	F
P73	62	65	152	107	28	F
P74	32	88	175	108	29	F
P75	75	85	165	100	31	F
P76	55	78	160	106	30	F
P77	47	82	183	96	25	M
P78	56	95	163	125	36	F
P79	71	73	153	112	31	F
P80	61	85	184	100	25,14	M
P81	72	83	150	128	36,88	F
P82	77	58	165	90	21,32	F
P83	69	80	174	95	27	M
P84	60	65	157	105	26	F
P85	49	82	156	110	33,74	F
P86	80	64	159	86	25,31	F
P87	73	56	152	97	24,23	F

## Annexes

### Annexe 5 : Les données phénotypiques des témoins

Témoins	Age	Poids	Taille	T.taille	IMC	Sexe
T1	41	55	1.59	84	21.82	F
T2	40	62	1.61	98	23.93	F
T3	74	78	1.61	101	30.11	H
T4	26	69	1.70	85	23.87	H
T5	26	59	1.72	78	20	F
T6	32	63	1.70	85	21.79	F
T7	42	85	1.76	95	27.50	H
T8	27	68	1.75	84	22.22	H
T9	24	98	1.73	115	32.77	F
T10	24	64	1.53	88	27.35	F
T11	54	89	1.78	98	28.16	H
T12	37	70	1.60	85	27.34	F
T13	60	84	1.70	111	29.06	F
T14	52	84	1.63	100	31.69	F
T15	49	68	1.67	85	24.46	F
T16	39	76	1.67	102	27.33	F
T17	49	85	1.70	100	29.41	H
T18	50	87	1.75	96	28.43	H
T19	42	73	1.50	95	32.44	F
T20	44	71	1.70	91	24.56	F
T21	60	57	1.53	90	24.35	F
T22	24	92	1.80	91	28.39	H
T23	32	81	1.75	95	26.47	H
T24	37	85	1.70	93	29.41	H
T25	27	57	1.50	83	25.33	F
T26	22	60	1.76	71	19.41	H
T27	28	71	1.75	85	23.20	H
T28	32	61	1.70	82	21.10	H
T29	32	111	1.87	109	31.80	H
T30	53	77	1.60	99	30.07	F
T31	54	87	1.75	110	28.43	H
T32	21	70	1.76	80	22.65	H
T33	31	83	1.80	86	25.61	H
T34	33	88	1.67	104	31.65	F
T35	30	64	1.76	80	20.71	H
T36	32	66	1.55	80	27.5	F
T37	33	50	1.60	72	19.53	H
T38	57	80	1.50	107	35.55	F
T39	26	65	1.61	84	25.09	F
T40	29	72	1.66	79	26.18	F
T41	31	73	1.69	75	25.61	F
T42	29	69	1.70	88	23.87	F
T43	36	88	1.88	97	24.92	H
T44	47	75	1.77	92	25.95	H
T45	67	61	1.60	88	24	M
T46	52	91	1.70	104	31	F
T47	70	68	1.72	88	23,05	M
T48	53	76	1.56	108	31,27	F
T49	46	74	1.50	100	32,88	M
T50	37	56	1.55	75	23,33	F
T51	62	62	1.45	96	29,52	M
T52	56	97	1.60	118	37,89	F
T53	47	116	1.75	100	37,9	F



## Annexes

---

T54	70	43	150	86	19,11	F
T55	58	85	186	102	24,63	M
T56	70	78	155	111	33	F
T57	46	89	163	120	33,58	M
T58	56	66	170	83	22,83	M
T59	50	84	163	116	31,69	F
T60	80	48	170	80	16,6	M
T61	73	55	143	79	26,89	F
T62	36	63	160	86	24,6	F
T63	66	73	161	96	28,16	M
T64	44	73	162	106	28	F
T65	52	69	145	100	32,81	F
T67	70	63	148	100	28,76	F
T68	74	80	172	102	27,04	M
T69	71	69	154	94	29,09	F
T70	61	82	153	120	35,02	F
T71	47	89	158	97	35,65	F
T72	37	69	154	91	29,09	F
T73	47	86	160	105	33,59	F
T74	60	78	156	85	32	F
T75	69	72	157	104	29,21	M
T76	68	55	150	90	24,44	F
T77	50	57	154	83	25,33	F
T78	48	80	159	99	31,64	F
T79	74	95	161	119	36,67	F
T80	46	89	178	99	28,16	M
T81	40	114	187	119	32,66	M
T82	41	80	165	94	29,41	F
T83	58	80	170	100	29,41	M
T84	74	85	170	106	29,41	M
T85	65	75	151	110	32,89	F
T86	44	60	151	82	26,31	F
T87	72	65	150	84	28,88	F
T88	70	68	148	100	31,04	F
T89	47	84	160	100	33	F
T90	43	86	190	97	23,82	F
T91	67	119	169	134	41,66	F
T92	44	70	172	93	23,66	M
T93	67	75	155	98	31,21	F
T94	36	68	147	90	31,46	F
T95	76	65	160	95	25,39	F
T96	51	86	159	97	34	F
T97	74	49	148	88	22,37	F
T98	77	60	152	99	25,96	F
T100	32	80	155	97	33,29	F
T101	48	90	164	107	33,46	F
T102	22	64	163	87	24,08	F
T105	31	96	171	90	32,83	F
T106	24	72	162	82	27,43	F
T107	31	67	165	82	24,6	F
T108	67	83	147	106	38	F
T109	49	76	154	92	32,04	F
T110	28	100	165	109	36,73	F
T111	73	90	163	108	33,87	F
T112	51	62	161	95	23,91	F
T113	49	67	157	85	27,18	F
T114	59	91	174	111	30,05	M

# Annexes

## Annexe 6 : Fiche du renseignement « syndrome métabolique »

**CHU BAB EL OUED**  
**LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE**  
**UNITE DE BIOCHIMIE ET DE BIOLOGIE MOLECULAIRE**  
**Pr ZENATI**

Fiche de renseignements **SYNDROME METABOLIQUE**

**Date :** ..... / ..... / 20.....

NOM : .....	ORIGINE : .....
PRENOM : .....	ORIGINE DE LA MERE : .....
AGE : ..... ans.	ADRESSE ACTUELLE : .....
POIDS : ..... Kg.	N° TEL : .....
TAILLE : ..... m.	MEDECIN TRAITANT : Dr .....
TOUR DE TAILLE : ..... cm.	SERVICE/ N° TEL : .....

IMC (calculé) = poids/taille<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) = ..... sujet normal : IMC [20 - 25] ; obèse: IMC >30

PA (systolique/diastolique) = ..... / ..... cm Hg.

**MOTIF DE LA DEMANDE DU BILAN (SIGNES CLINIQUES)**

.....

.....

.....

.....

**AUTRES PATHOLOGIES**

.....

.....

.....

**TRAITEMENTS EN COURS**

.....

.....

.....

# Annexes

Verso

## FACTEURS DE RISQUE ET ANTECEDANTS PERSONNELS

- OBESITE
- HTA
- DIABETE TYPE 1  TYPE 2  DIMINUTION DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE
- DYSLIPIDEMIE
- PERTURBATIONS DU BILAN LIPIDIQUE (ancien bilan) : Hyper TGémie  HDL-C bas

Autres :

- Cardiopathie  .....
- Tabagisme
- Ethylisme
- Activité physique  VS. sédentarité
- Notion de consanguinité dans la famille
- Ménopause  traitement hormonal substitutif
- Contraception oestroprogestative
- .....
- .....
- .....
- .....

## ANTECEDANTS FAMILIAUX

pathologie		Personne atteinte
Diabète	Type 1	
	Type 2	
HTA		
Cardiopathie : Angor – IDM – IC		
Dyslipidémie		
Dysthyroïdie		
Autres : (préciser)		

2 tubes héparines : 1 pour le bilan biochimique (BL, BH, UGC, AU, CRP, Ins); 1 pour la conservation.  
2 tubes EDTA : 1 pour le HbA1c, 1 pour la biomol.  
Jeûne d'au moins 12 heures

# Annexes

## Annexe 7 : L'automate COBAS INTEGRA 400 plus « Roche »



## Annexes

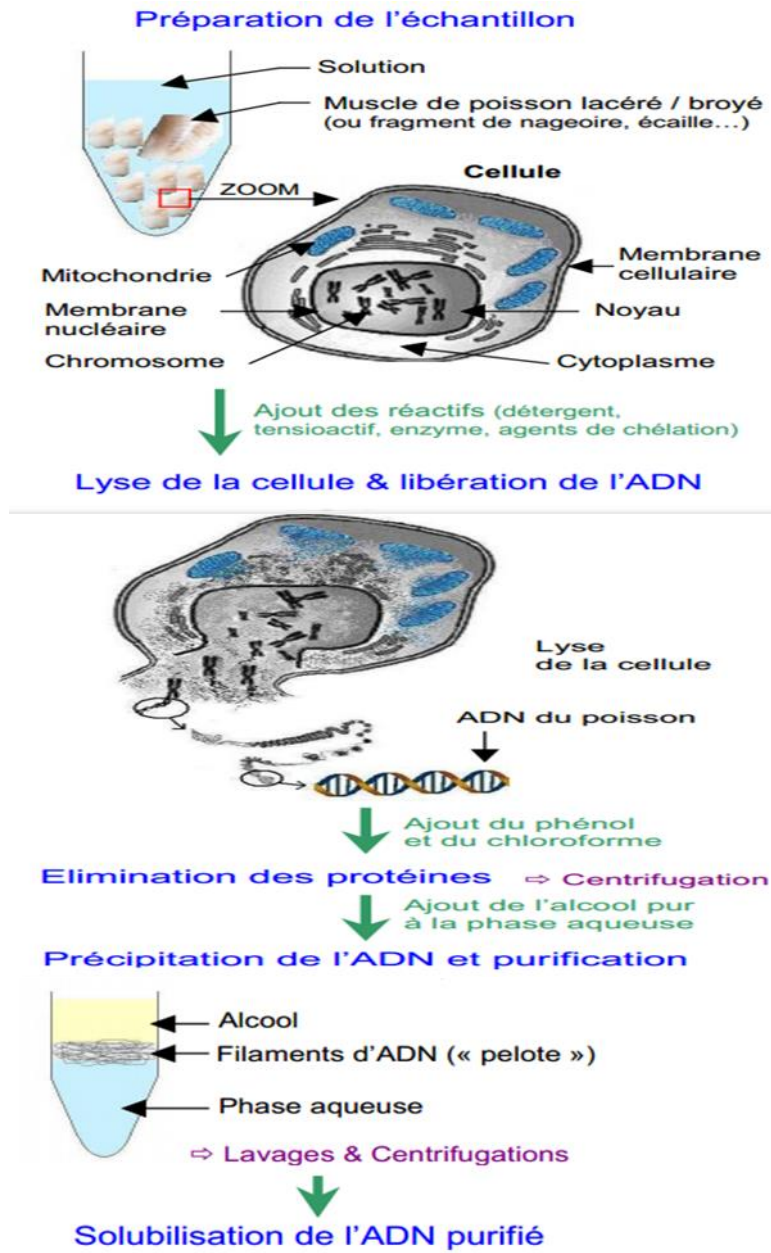
---

### Annexe 8 : l'automate IMMULITE 2000 « siemens »



# Annexes

## Annexe 9 : Extraction classique de l'ADN



## Annexes

### Annexe 10 : Kits d'extraction et de purification de l'ADN

Kit	Source	rendement	Usage et avantage
ArchivePure DNA purification kit (5Prime)	sang, moelle osseuse, cellules en culture, tissus animaux et végétaux, bactéries gram-négatives et gram-positives et levure.	Le rendement et la qualité de l'ADN dépend de la qualité du matériel de départ, du nombre de cellules par échantillon, et de la taille du génome de l'échantillon source.	fournit une méthode d'isolation d'ADN de grande taille et très pur. Procédure rapide. Ratios $A_{260}/A_{280}$ de l'ADN isolé vont de 1.7 à 2.0
FastDNA Kit (MP Biomedicals LLC)	Tissus végétaux et animaux, cellules en culture, bactéries, levure, champignons, algues, virus, et insectes.	Le rendement et le temps de préparation dépend de l'utilisation des instruments FastPrep, adaptateurs, et matrices de lyse.	Permet l'isolation d'ADN prêt pour la PCR. Reproductible et rapide.
DNAzo® Reagent (Invitrogen)	Matériel d'origine animale, végétale, de levure et bactérienne, inclus les cellules, tissus et le sang.	Peut isoler l'ADNg à partir de 50 mg de tissu ou $1 \times 10^7$ à $3 \times 10^7$ cellules avec 1 ml de réactif DNAzo®	Permet l'isolation d'ADN utilisable pour les digestions enzymatiques, le Southern blot, le clonage moléculaire, et la PCR. C'est un réactif complet et prêt à l'emploi. La procédure est simple, fiable et efficace. L'ADN peut être obtenu en 30-60 minutes.
Easy-DNA™ Kit (Invitrogen)	Cellules et tissus dont les tissus mammaliens, le sang, les follicules capillaires, les queues de souris, les feuilles de plantes, les levures et les bactéries E. Coli.	Produit de l'ADN de haute qualité, de taille de 100 kb à 200 kb.	Produit de l'ADN utilisable en PCR, hybridation d'ADN, construction de librairie d'ADNg, et autres applications. Permet l'obtention d'ADN de haute qualité à partir d'échantillons larges ou petits de cellules, tissus, plantes, levures, E. Coli, sang, et follicules capillaires. Procédure simple qui peut être terminée en moins de 90 minutes.
Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega)	sang, globules blancs, cellules en culture, tissu animal, tissu végétal, levure et bactéries Gram-positives et Gram-négatives.	Le rendement dépend de l'espèce et de la quantité de matériel de départ. Les rendements typiques sont de 5–15 µg d'ADN à partir de 300 µl de sang, 9.5 - 12.5 µg à partir de $2.25 \times 10^6$ cellules NIH/3T3 (souris), 15–30 µg à partir de $3 \times 10^6$ cellules K562 (humain), 10–30 µg à partir de 0.5–1.0 cm de queue de souris, 16 µg à partir de $5 \times 10^6$ cellules Sf9 (insectes), 7–12 µg à partir de 40 mg de feuilles de tomate ( tissu végétal), 20 µg à partir de 1 ml d'E. coli (bactéries) et 4.5–6.5 µg à partir d'1 ml de culture de 24h de S.cerevisiae (levure).	Produit de l'ADN adapté pour l'amplification, la digestion enzymatique et l'hybridation de membrane telle que le Southern blot et le dot/slot blot.

# Annexes

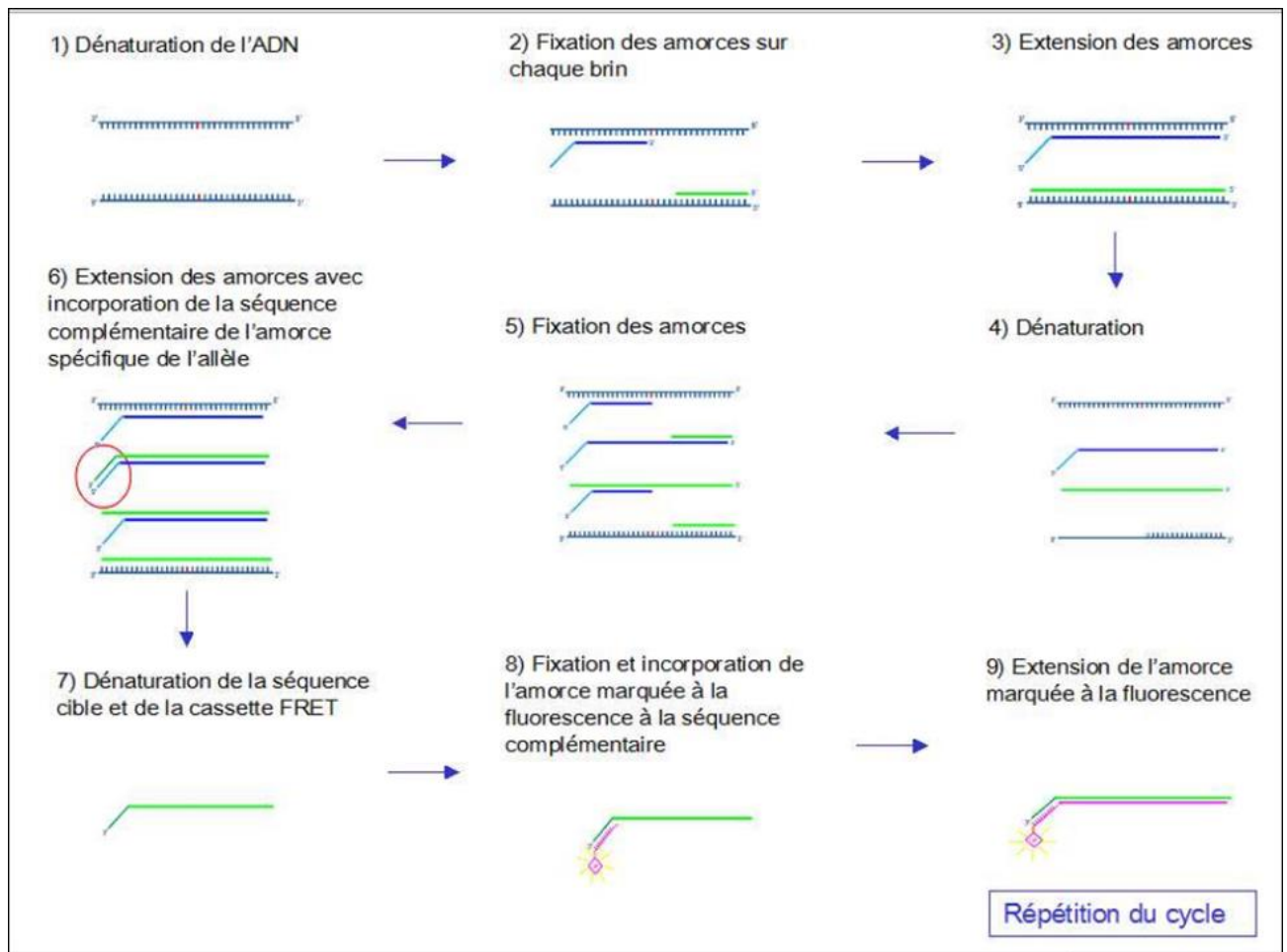
## Annexe 11 : Le Maxwell® 16 Blood DNA Purification System





# Annexes

## Annexe 12 : Les différentes étapes du génotypage par la méthode KASPar



# Annexes

## Annexe 13 : l'automate de géotypage LightCycler 480 ( roche)

